

**Erhöhte Pulsatilität des Ductus venosus
bei Feten mit Rechtsherzvitien**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von Cathrin Barbara Kremer,
geb. Zoll
aus Karlsruhe

Erscheinungsjahr 2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Christoph Berg
2. Gutachter: Professor Dr. Dr. P. Bartmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.02.2007

Aus der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. Ulrich Gembruch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Meiner Familie in Liebe gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. ZIELSETZUNG	7
1.1 Allgemeine Einleitung	7
1.2 Zielsetzung	7
2. EINLEITUNG	8
2.1 Anatomische Grundlagen: Physiologie und Funktion des Ductus venosus	8
2.1.1 Embryologie	8
2.1.2 Fetalen Kreislauf	9
2.2 Pathophysiologie der Herzfehler mit Rechtsherzobstruktionen	10
2.2.1 Double Outlet Right Ventrikel (DORV)	10
2.2.2 Fallot'sche Tetralogie (TOF)	10
2.2.3 Pulmonalatresie mit VSD	11
2.2.4 Ebstein-Anomalie	11
2.2.5 Trikuspidalatresie	12
2.2.6 Pulmonalstenose	13
2.2.6.1 Pulmonalstenose ohne Ventrikelseptumdefekt	13
2.2.6.2 Pulmonalstenose mit Ventrikelseptumdefekt	14
2.2.7 Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum	14
2.3 Physikalische Grundlagen der Dopplersonographie	15
2.3.1 Dopplereffekt	15
2.3.2 Continuous Wave Doppler	16
2.3.3 Gepulster Doppler	17
2.3.4 Duplex Verfahren	18
2.3.5 Farbkodierter Doppler	18
2.3.6 Frequenzspektrumanalyse	18
2.3.7 Indizes	19
2.3.8 Fetale Echokardiographie	21
2.4 Dopplersonographie der präkordialen Venen	21
3. MATERIAL UND METHODEN	24
3.1 Patientinnengut	24
3.2 Datenerhebung	24
3.3 Gruppenbildung	24
3.4 Messdaten	26
3.5 Geräte	26
3.6 Statistik	26
3.6.1 Definition von Maßzahlen	26
3.6.2 Z-Scores / Delta-Values	28
4. ERGEBNISSE	30
5. DISKUSSION	36

6. ZUSAMMENFASSUNG	43
7. LITERATURVERZEICHNIS	45
8. ANHANG	49
8.1 Abkürzungsverzeichnis	49
8.2 Danksagung	50
8.3 Lebenslauf	51

1. ZIELSETZUNG

1.1 Allgemeine Einleitung

Durch die Einführung der Dopplersonographie zur intensivierten Zustandsdiagnostik in der Schwangerschaft stehen der Medizin zusätzliche Möglichkeiten zur Verfügung, um das fetale Kreislaufsystem sowie die feto-maternale plazentare Einheit zu untersuchen. Hierbei dienen Messungen des arteriellen Dopplers (A. umbilicalis, Aorta, A. cerebri media) zur Beurteilung des plazentaren Widerstandes bzw. des cerebralen Gefäßbettes, während die venösen Doppler die Druckverhältnisse im rechten Vorhof widerspiegeln. Die Dopplersonographie des Ductus venosus ist eine etablierte Methode zur Überwachung der kardialen Funktion des Feten geworden (zum Beispiel bei fetaler Wachstumsretardierung oder Hydrops fetalis). Unklar war lange Zeit, ob die Dopplerparameter des Ductus venosus bei Feten mit kardialen Vitien durch die besondere Hämodynamik verändert werden und somit unterschiedlich interpretiert werden müssen.

1.2 Zielsetzung

In einer vorangegangenen Studie von *Gembruch et al.* (2003) konnte gezeigt werden, dass die Dopplerindizes des Ductus venosus bei Feten mit isolierten Herzfehlern lediglich in einer kleinen Gruppe mit Rechtsherzvitien signifikant erhöht waren, ohne dass zusätzliche Zeichen einer kardialen Belastung (Kardiomegalie, Hydrops, AV-Klappeninsuffizienzen) vorlagen. Da die Fallzahl der Feten mit isolierten Rechtsherzvitien in dieser vorangegangenen Studie klein war, sollte diese Beobachtung an einem größeren Kollektiv überprüft werden.

So wurden in der vorliegenden Arbeit die gemessenen Blutflussmuster von 83 Feten mit isolierten Rechtsherzvitien denen von 585 gesunden Feten gegenübergestellt.

2. EINLEITUNG

2.1 Anatomische Grundlagen: Physiologie und Funktion des Ductus venosus

2.1.1 Embryologie

In der pränatalen Entwicklung laufen zunächst zwei Nabelvenen seitlich an der Leberanlage vorbei. Nachdem sie Verbindung zu den Lebersinusoiden aufgenommen haben, obliteriert der proximale Anteil beider Nabelvenen sowie die gesamte rechte Nabelvene. So entsteht mit Verstärkung des Plazentakreislaufes der Ductus venosus als direkte Verbindung zwischen der linken Umbilikalvene und dem rechten Leber-Herz-Kanal. Er umgeht das Netz der Lebersinususoide und obliteriert postpartum zum Ligamentum venosum (Langman, 1980). Abbildung 1 stellt die Entwicklung der Nabelvenen, Dottervenen und des Ductus venosus dar.

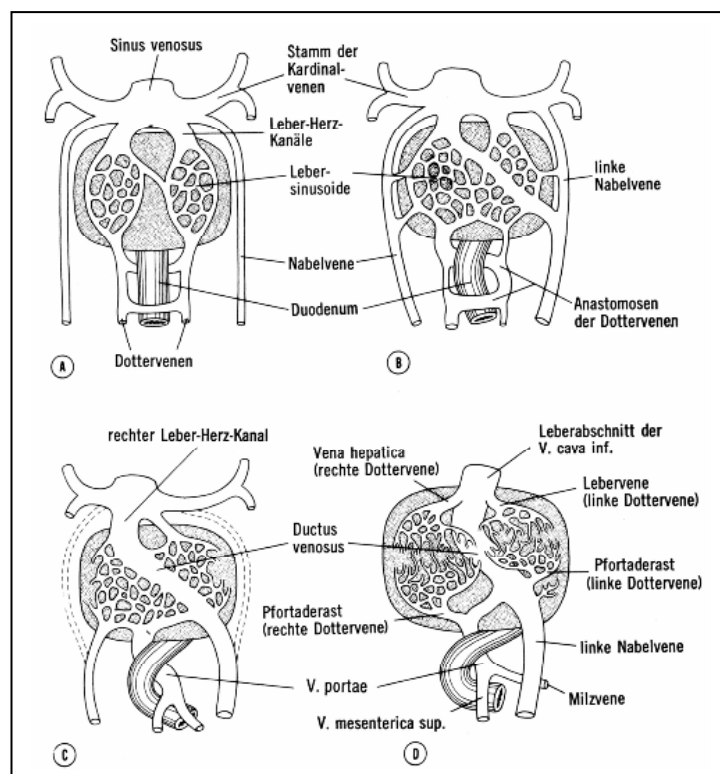


Abbildung 1: Entwicklung der Nabelvenen, Dottervenen und des Ductus venosus (Langman, 1980)

A: Ende der 4. Woche
C: in der 6. Woche

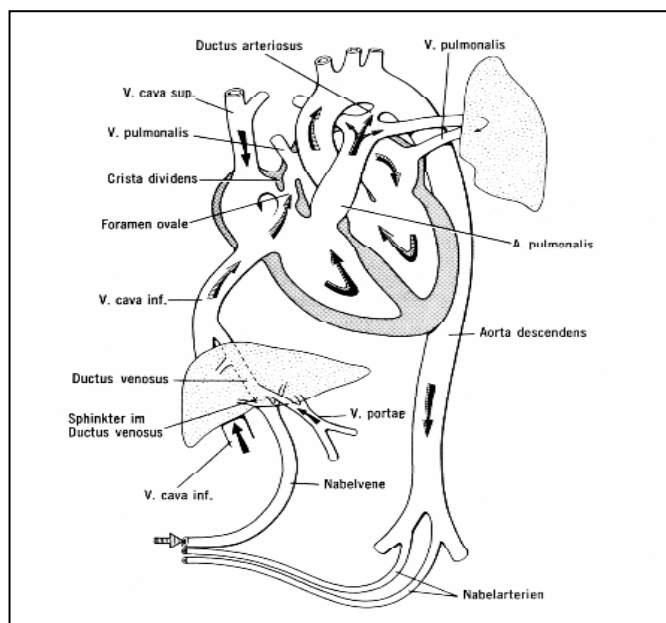
B: in der 5. Woche
D: im 3. Monat

2.1.2 Fetalter Kreislauf

Vor der Geburt gelangt das sauerstoffreiche Blut aus der Plazenta über die Umbilikalvene zum Feten. Durch den Ductus venosus fließt ein Teil dieses Blutes direkt in die Vena cava inferior und passiert damit im Kurzschluss die Leber. Lediglich ein geringer Anteil durchläuft die Lebersinusoiden und führt somit zu einer Vermischung mit Blut aus dem Pfortaderkreislauf. Diese Regulation des Zuflusses von sauerstoffreichem Nabelschnurblut zum Herzen erfolgt durch einen Sphinktermechanismus im Ductus venosus. Hiermit übernimmt der Ductus venosus eine Steuerfunktion, da er im Falle einer Minderversorgung durch die Weitstellung zu einem erhöhten Zufluss von sauerstoffreichem Blut aus der Umbilikalvene und konsekutiv zu einer vermehrten Sauerstoffversorgung des Gehirns und des Herzens führen kann. Im Gegensatz zu anderen Venen ist der Durchmesser des Ductus venosus recht gering und verändert sich im Laufe der Schwangerschaft kaum, was zu einer hohen Flussgeschwindigkeit führt.

Diese erhöhte Flussgeschwindigkeit führt zu einer präferentiellen Strömung des sauerstoffreichen Blutes aus dem Ductus venosus über die Crista dividens des rechten Vorhofes und das Foramen ovale in den linken Vorhof und damit in die Koronarien und die Hals-Kopf-Gefäße (Kiserud und Acharya, 2004). Nur ein geringer Restanteil gelangt mit dem sauerstoffarmen Blut der Vena cava superior in den rechten Ventrikel und von hier in den Truncus pulmonalis. Aufgrund des präpartal noch stark erhöhten Widerstandes der Pulmonalarterien fließt der Hauptanteil des Blutstromes direkt durch den Ductus arteriosus Botalli in die Aorta descendens. Nach Vermischung mit dem Blut aus der proximalen Aorta erreicht der Blutfluss über die beiden Umbilikalarterien die Plazenta.

Abbildung 2: Fetalter Kreislauf
(Langman, 1980)



2.2 Pathophysiologie der Rechtsherzobstruktionen

Es sollen nun in einer kurzen Übersicht die in dieser Arbeit vorkommenden Herzfehler unter besonderer Berücksichtigung der fetalen Hämodynamik dargestellt werden.

2.2.1 Double Outlet Right Ventricle (DORV)

Bei diesem seltenen, komplexen, angeborenen Herzfehler entspringen die großen Arterien gemeinsam aus dem morphologisch rechten Ventrikel. Liegt ein Situs solitus vor, ist die Aorta meist rechts und Seit-zu-Seit der Pulmonalarterie angeordnet. Oft finden sich bei dieser ventrikulo-arteriellen Fehlverbindung Drehungsanomalien im Bulbus-Truncus-Bereich sowie ein großer Ventrikelseptumdefekt (VSD). Die postpartale Hämodynamik ist hauptsächlich von der Lokalisation des VSD in Relation zu den Semilunarklappen sowie dem Vorliegen einer Obstruktion des Ausflusstraktes abhängig (*Fourown*, 2003).

2.2.2 Fallot'sche Tetralogie (TOF)

Die Fallot'sche Tetralogie ist der häufigste zyanotische Herzfehler und macht circa 10 % aller angeborenen Herzfehler aus. Es handelt sich um einen Fehlbildungskomplex aus Pulmonalstenose, subaortal gelegenen Ventrikelseptumdefekt, über dem Ventrikelseptumdefekt reitender Aorta und Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Die wesentliche Pathologie der TOF ist die anteriore, superiore und linksseitige Abweichung des infundibulären Septums in Bezug auf das restliche Ventrikelseptum. Hierdurch kommt es zu einer Verengung des rechten Ausflusstraktes.

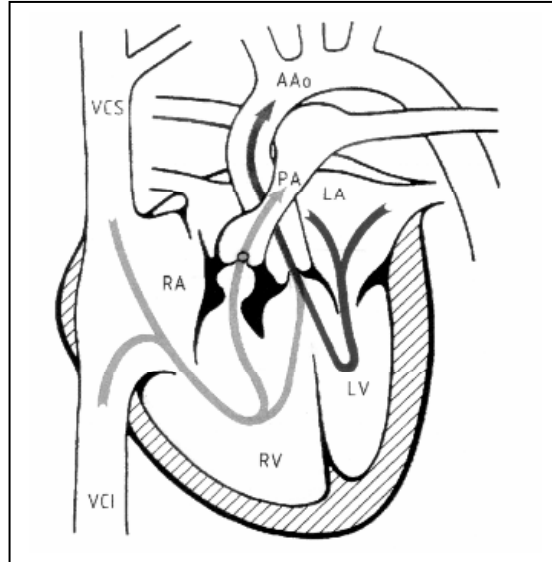
Der VSD ist meist ein perimembranöser Defekt. Deutlich seltener handelt es sich um einen VSD vom muskulären Typ. Die Hämodynamik hängt von dem Grad der Pulmonalstenose ab. Eine seltenere Variante der Fallot'schen Tetralogie ist die Pulmonalatresie mit VSD, bei der der Blutfluss durch die Lungen duktusabhängig (retrograder Fluss) ist oder lediglich durch aortopulmonale Kollateralen aufrecht erhalten wird (siehe 2.2.3).

Die Fallot'sche Tetralogie kann mit vielen weiteren Defekten assoziiert sein, wie zum Beispiel einem rechten Aortenbogen mit spiegelbildlichem Abgang der Hals-Kopf-Gefäße, einer Atresie des Ductus arteriosus Botalli oder einem „Absent Pulmonary Valve Syndrome“. Bei letzterem findet man häufig eine aneurysmatische Dilatation des Truncus pulmonalis, sowie das Fehlen des

Ductus arteriosus Botalli und schließlich eine durch die schwere Pulmonal-Regurgitation hervorgerufene Dilatation des rechten Ventrikels (Fouron, 2003).

Abbildung 3:

Fallot-Tetralogie mit
valvulärer und infundibulärer
Pulmonalstenose (Schmaltz, 1999)



Abkürzungen:

VCS: Vena cava superior

VCI: Vena cava inferior

AAo: aufsteigende Aorta

DA: Ductus arteriosus Botalli

RA: rechter Vorhof

LA: linker Vorhof

RV: rechter Ventrikel

LV: linker Ventrikel

PV: Pulmonalvene

PA: Pulmonalarterie

RPA: rechte Pulmonalarterie

LPA: linke Pulmonalarterie

2.2.3 Pulmonalatresie mit VSD

Hier handelt es sich um eine völlige Obliteration der Pulmonalklappe und konsekutivem Verschluss der Ausflussbahn des rechten Ventrikels. Durch den zusätzlichen VSD ist der rechte Ventrikel gut ausgebildet. Dopplersonographisch findet sich kein Fluss durch die Pulmonalklappe. Die Lungendurchblutung erfolgt über den Ductus arteriosus Botalli oder aortopulmonale Kollateralen (MAPCA's).

2.2.4 Ebstein-Anomalie

Dieser nach dem Internisten Wilhelm Ebstein benannte, seltene Herzfehler (circa 0,3 - 1 % der angeborenen Herzfehler) zeichnet sich durch seine hohe Variabilität von lebenslang asymptomatischen Verläufen, Auftreten von schwerer Kardiomegalie, Tachykardien und/oder einem Hydrops fetalis bis hin zum Tod bereits in der Fetalperiode aus (Gembruch et al., 2006). Er tritt meist sporadisch auf. Eine familiäre Häufung ist selten. Die Ursache ist nicht bekannt. Charakteristisch ist die apikale Verlagerung des Ansatzes von einem oder mehreren

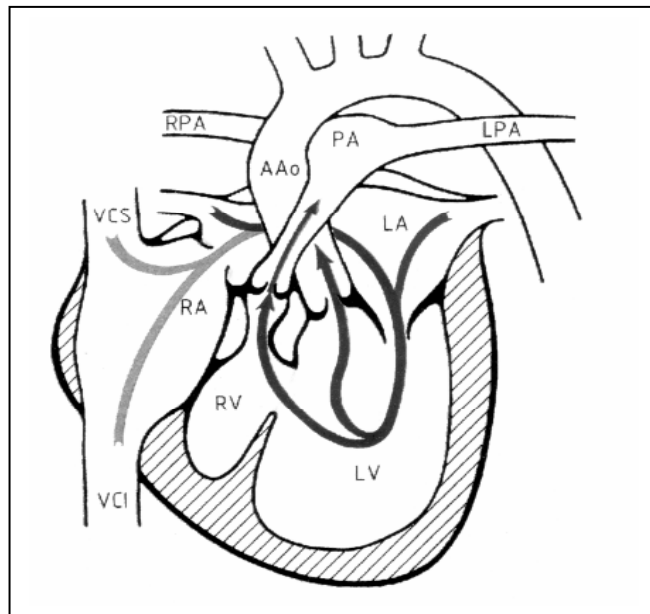
hypoplastischen Trikuspidalklappensegeln (zumeist das septale, oft aber auch das posteriore) in den rechten Ventrikel mit Einbeziehung eines Teils des rechten Ventrikels in den rechten Vorhof, die so genannte Atrialisation. Die Segel sind derb verdickt und eine Beweglichkeit ist nur noch an ihren Spitzen möglich. Der Ansatz des anterioren Segels ist normal, seine Größe kann sogar zu Obstruktionen der rechtsventrikulären Ein- und Ausflussbahn führen (*Gembruch et al.*, 2006). Aufgrund der Insuffizienz der dysplastischen Trikuspidalklappe pendelt Blut zwischen dem rechten Vorhof und dem rechten Ventrikel. Der Blutfluss durch diese atrialisierte rechte Kammer ist sowohl durch die Regurgitation als auch die myokardiale Dysfunktion gestört. Durch die Fibrose der linksventrikulären Wand, sowie Verdrängung des interventrikulären Septums nach links und Kompression des linken Ventrikels durch die Dilatation des rechten Herzens kann es zudem zu einer klinisch relevanten linksventrikulären Funktionsseinschränkung kommen. Die intrauterine Hämodynamik hängt vor allem vom Vorhandensein eines nicht restriktiven Foramen ovale ab, das einen ungehinderten Rechts-Links-Shunt ermöglichen muss, um die erforderliche Steigerung des Auswurfs über den linken Ventrikels adäquat zu ermöglichen und damit eine rechtsatriale und venöse Druckerhöhung mit konsekutivem Hydrops fetalis zu verhindern (*Gembruch et al.*, 2006). Durch die veränderten Druckverhältnisse kann die schwere Trikuspidalinsuffizienz selbst bei durchgängigem rechten Ausflusstrakt dazu führen, dass die Lungendurchblutung bei zusätzlicher konsekutiver Pulmonalatresie/-insuffizienz allein durch einen retrograden Fluss des Ductus arteriosus Botalli aufrecht erhalten wird (*Fouren*, 2003).

2.2.5 Trikuspidalatresie

Durch die Agenesie der Trikuspidalklappe gibt es bei dieser in 1-2 % aller angeborenen Herzfehler auftretenden, zyanotischen Angiokardiopathie keine Verbindung zwischen dem rechten Vorhof und dem konsekutiv meist hypoplastischen rechten Ventrikel. Verbunden hiermit ist die Erweiterung des linken Ventrikels. Hämodynamisch findet sich ein interatrialer Rechts-Links-Shunt mit oft reduzierter Lungendurchblutung. Die sekundäre Aortendilatation ist klassischerweise mit einer Unterentwicklung der Pulmonalarterie assoziiert; der Lungenkreislauf wird über einen retrograden Fluss des offenen Ductus arteriosus Botalli aufrechterhalten. In den meisten Fällen liegt jedoch zusätzlich ein Ventrikelseptumdefekt vor, so dass die Hypoplasie des rechten Ventrikels weniger ausgeprägt ist und die Lungendurchblutung normal oder nur wenig vermindert sein kann.

Abbildung 4:

Trikuspidalatresie
(Typ I b) (Schmaltz, 1999)
Abkürzungen: siehe 2.2.2



2.2.6 Pulmonalstenose

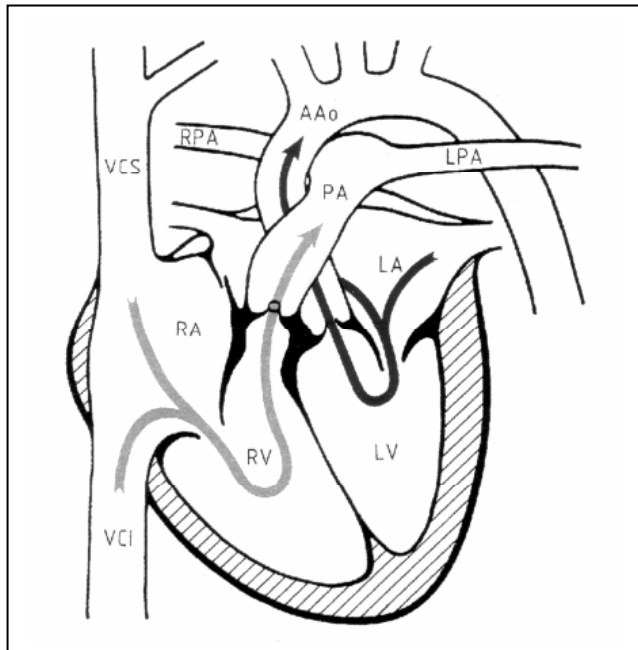
In Kombination mit anderen Fehlbildungen ist die Pulmonalstenose der häufigste angeborene Herzfehler (8 %), das isolierte Auftreten ist deutlich seltener. Durch Verwachsungen oder Verklebungen der Kommissuren kommt es zu einer Behinderung des Blutauswurfes aus dem rechten Ventrikel. Zu 90 % handelt es sich hierbei um eine valvuläre Stenose, in nur 10 % um eine infundibuläre Stenose. Der supralvalvuläre und der periphere Typ kommen selten vor (Schmaltz, 1999). Das Vorhandensein oder Fehlen eines zusätzlichen Ventrikelseptumdefektes entscheidet maßgeblich über die hämodynamischen Flussverhältnisse im Herzen.

2.2.6.1 Pulmonalstenose ohne Ventrikelseptumdefekt

Je nach Schweregrad der Stenose ist die Auswirkung auf die Hämodynamik unterschiedlich. Bei der gemäßigten Form kann in der fortgeschrittenen Schwangerschaft eine Rechtsherzhypertrophie des Feten auftreten und konsekutiv zu einem Abfall der Vorlast führen. Bei schwereren Stenosen steigt der enddiastolische Druck und bedingt damit eine Zunahme des Rechts-Links-Shuntens durch das Foramen ovale. Bei kritischen Stenosen oder kompletten Atresien variiert das Erscheinungsbild in Abhängigkeit von dem Zustand der Trikuspidalklappe. Ist diese unauffällig, ist der rechte Ventrikel deutlich hypertrophisch mit dem histologischen Nachweis von desorganisierten Muskelzellen und gegebenenfalls Sinusoid-Bildung, während eine zusätzliche Trikuspidalregurgitation den Anstieg des intraventrikulären Druckes über den systemischen

Druck verhindert. Der rechte Ventrikel ist dann kaum hypertrophiert, die Myocyten sind unauffällig (*Fouron, 2003*).

Abbildung 5: valvuläre Pulmonalstenose
(*Schmaltz, 1999*)
Abkürzungen: siehe 2.2.2



2.2.6.2 Pulmonalstenose mit Ventrikelseptumdefekt

Tritt die Pulmonalstenose in Kombination mit einem Ventrikelseptumdefekt und überreitender Aorta auf, spricht man in diesem Fall auch von der klassischen Form der Fallot'schen Tetralogie (siehe auch 2.2.2).

Bei diesem Defekt zeigt sich eine anteriore Verschiebung des infundibulären Septums mit konsekutiver Obstruktion des rechten Ausflusstraktes, ein großer Ventrikelseptumdefekt sowie eine dilatierte Aorta. Das Flussmuster im Ductus arteriosus Botalli gibt Hinweis auf den Schweregrad der Erkrankung, wobei ein retrograder Fluss die duktusabhängige Lungendurchblutung bei insuffizientem Output des rechten Ventrikels anzeigt (*Fouron, 2003*).

2.2.7 Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

Bei diesem seltenen, nur in 1-3 % der angeborenen Angiokardiopathien auftretenden Herzfehler führt der komplette Verschluss der Pulmonalklappe bei fehlendem VSD zu einer Hypoplasie des rechten Ventrikels, die meist mild ausgeprägt ist. Man findet hier neben einer ausgeprägten Trikuspidalinsuffizienz einen vollständigen Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene. Die Versorgung des Lungenkreislaufs erfolgt über den Ductus arteriosus Botalli, dessen physiologischer, postpartaler Verschluss zur Aufrechterhaltung der Versorgung des Lungenkreislaufs verhindert werden muss.

2.3 Physikalische Grundlagen der Dopplersonographie

2.3.1 Dopplereffekt

1842 entdeckte der österreichische Physiker *Christian Johann Doppler* die bei allen Wellenvorgängen beobachtbare Erscheinung, dass die Frequenz (und die Wellenlänge) beeinflusst wird, wenn Quelle (Schall-, Lichtquelle u.a.) und Beobachter sich relativ zueinander bewegen.

Bewegt sich die Quelle auf den Beobachter zu, so treffen in der Zeiteinheit mehr Wellenzüge bei ihm ein, die Frequenz wird höher. Das Umgekehrte gilt, wenn sich Sender und Empfänger voneinander entfernen: die Empfangsfrequenz weicht von der Sendefrequenz nach unten ab.

Einsatz findet dieser Dopplereffekt auch im Alltag, wie zum Beispiel bei der bordeigenen Berechnung der Geschwindigkeit von Flugzeugen.

Bei der Berechnung der Frequenzverschiebung müsste man den Umstand, ob sich Sender und Empfänger aufeinander zu oder voneinander weg bewegen, einfließen lassen. Soweit dies aber bei einer relativ geringen Geschwindigkeit im Verhältnis zur Schallgeschwindigkeit vernachlässigbar ist, gilt die vereinfachte Formel:

$$F_d = \frac{F_0 \cdot V}{C}$$

Wobei gilt:

F_d = Frequenzverschiebung in Hertz

F_0 = Sendefrequenz in Hertz

V = Geschwindigkeit in m/sec

C = Schallgeschwindigkeit in m/sec

Bislang wurde beschrieben, dass der Dopplereffekt auftritt, wenn sich Sender und Empfänger aufeinander zu oder voneinander weg bewegen. Aber auch, wenn Sender und Empfänger stationär sind, kann man den Dopplereffekt beobachten, wenn die Schallwelle über einen sich bewegenden Reflektor läuft. In diesem Fall ist die Gleichung für die Dopplerverschiebung wie folgt zu modifizieren:

$$F_d = \frac{F_0 \cdot V \cdot 2}{C}$$

Wobei gilt:

F_d = Frequenzverschiebung in Hertz

F_0 = Sendefrequenz in Hertz

V = Geschwindigkeit in m/sec

C = Schallgeschwindigkeit in m/sec

In der medizinischen Anwendung hat dies folgende Bedeutung: Eine vom Ultraschallkopf ausgesandte Frequenz wird durch die Reflektion am fließenden Blut verändert. Diese Frequenzverschiebung korreliert zur Blutflussgeschwindigkeit. Hierbei ist für die Berechnung der Dopplerverschiebung der Insonationswinkel sehr bedeutsam; er beschreibt den Winkel zwischen Schallstrahl und Reflektor (Gefäßlängsachse).

$$F_d = \frac{F_0 \cdot V \cdot 2 \cdot \cos \alpha}{C}$$

Wobei gilt:

F_d = Frequenzverschiebung in Hertz

F_0 = Sendefrequenz in Hertz

V = Geschwindigkeit in m/sec

C = Schallgeschwindigkeit in m/sec

α = Insonationswinkel

Somit kann die Geschwindigkeit des Reflektors (des Blutflusses) durch Auflösung der Gleichung nach V berechnet werden:

$$V = \frac{F_d \cdot C}{F_0 \cdot 2 \cdot \cos \alpha}$$

Wobei gilt:

F_d = Frequenzverschiebung in Hertz

F_0 = Sendefrequenz in Hertz

V = Geschwindigkeit in m/sec

C = Schallgeschwindigkeit in m/sec

α = Insonationswinkel

Falls sich der Einfallswinkel α an 90° annähert, geht der Cosinus des Winkels α gegen Null. Dies ist bei der Auswahl des Einschallwinkels zu beachten, da in diesem Fall keine Doppler-Shiftfrequenzen abgeleitet werden können.

2.3.2 Continuous Wave Doppler

Bei dieser Methode senden und empfangen zwei unterschiedliche Kristalle parallel zueinander Ultraschallwellen. Mit Hilfe der Spektralanalyse erfolgt die Darstellung der verschiedenen Blutflussgeschwindigkeiten in dem entsprechenden Gefäßabschnitt. Nach Messung der Anzahl der auftretenden Geschwindigkeiten werden diese durch die Dopplerkurve abgebildet. Da die Kurvenamplitude der Spektraldarstellung in einem genauen Verhältnis zur tatsächlichen Strömungsgeschwindigkeit steht, kann man die Kurvenhülle zur quantitativen Auswertung benutzen.

Man unterscheidet die beiden Formen direktional (oder auch bidirektional) und nicht direktional (oder auch unidirektional). Während bei der bidirektionalen Form die Flussrichtung ermittelt wird, handelt es sich bei der unidirektionalen um eine nicht richtungserkennende Art.

Eingeschränkt wird dieses Verfahren durch die fehlende Tiefenselektivität. Daraus folgt, dass gegebenenfalls die Reflektionen mehrerer Gefäße gleichzeitig erfasst und vermischt werden. Eine differenzierte Beurteilung einzelner Gefäße kann nicht erfolgen.

2.3.3 Gepulster Doppler

Hier findet nur ein Piezowandler Anwendung, der abwechselnd sendet und empfängt. Nachdem ein kurzer Ultraschallimpuls abgesendet wurde, empfängt der Kristall in den Sendepausen das reflektierte Signal. Da die Schallgeschwindigkeit im Gewebe bekannt ist, ist die Zuordnung zu einer bestimmten Gewebetiefe möglich. Signale, die zeitlich vorher oder nachher eintreffen, werden ignoriert und somit ist die Definition eines frei wählbaren Tiefenbereiches - auch Sample volume genannt - möglich. Eine Anpassung an die verschiedenen Gefäßdurchschnitte kann über eine Veränderung der Breite dieses „Zeitfensters“ erfolgen.

Unter der Pulswiederholungsfrequenz oder auch PRF (= Pulse Repetition Frequency) versteht man die Häufigkeit, mit der die Ultraschallimpulse ausgesendet werden. Sie ist abhängig von der Messtiefe; das heißt, je tiefer das zu messende Gefäß bzw. das Sample volume liegt, desto länger ist die Laufzeit im Gewebe und damit die Wartezeit zwischen den Impulsen, was zu einer geringeren PRF führt. Bei der Methode des gepulsten Dopplers entsteht die Dopplerkurve durch die Rekonstruktion einzelner Empfangssegmente. Problematisch im Sinne von Messfehlern wird es, wenn die PRF im Verhältnis zur Dopplerfrequenz recht niedrig ist, also bei größerer Messtiefe. Zu diesem so genannten „Aliasing Phänomen“ kommt es, wenn die Rekonstruktion der Kurvenhülle aufgrund zu seltener Empfangssegmente falsch ist. Das Aliasing Phänomen tritt ein, wenn die PRF nicht mindestens doppelt so hoch ist wie die maximal zu messende Dopplerfrequenz, und es kann mit der so genannten Nyquist-Grenze beschrieben werden.

$$\text{Nyquist-Grenze} = \frac{PRF}{2}$$

Wobei gilt:
PRF = Pulse Repetition Frequency

Geschwindigkeiten oberhalb dieses Limits werden in der Dopplerkurve als retrograde Strömung unterhalb der Null-Linie dargestellt. Der gepulste Doppler kann somit nicht zur Messung beliebig

hoher Geschwindigkeiten genutzt werden. Allerdings liegen die in der Geburtshilfe vorherrschenden Flussgeschwindigkeiten größtenteils innerhalb des erfassbaren Spektrums des gepulsten Dopplers, sofern nicht sehr hohe Eindringtiefe, Schallkopffrequenzen und/oder außergewöhnlich hohe Blutflussgeschwindigkeiten vorliegen.

2.3.4 Duplexverfahren

Um eine exakte Ortung des zu untersuchenden Gefäßes zu ermöglichen, erfolgt die Kombination von gepulstem Doppler und dem B-Bild als Impulsechoverfahren. Im 2-D-Modus wird zunächst der zu untersuchende Gefäßabschnitt aufgesucht und anschließend durch Positionierung einer Linie das Sample volume eingeblendet. Durch Umstellung in den Dopplermodus kann man ein technisch sehr gutes Signal ableiten. Nachteil dieser Methode ist, dass eine simultane Darstellung von 2-D- und Dopplermodus nicht möglich ist, sowie dass die Übereinstimmung bei eingefrorenem 2-D-Bild und realer Position durch Bewegungen im Schallkopf fehlt.

2.3.5 Farbkodierte Dopplersonographie

Die farbkodierte Dopplersonographie ermöglicht die simultane Darstellung von gepulstem Doppler und B-Bild und umgeht damit den oben genannten Nachteil, da es sich hierbei um einen gepulsten Doppler mit einer Vielzahl von Sample Volumen handelt. Es gibt also mehrere Messorte, die entlang der Ultraschallzeilen abgetastet werden. Dies geschieht mit Hilfe von farbkodierten Bildpunkten, die positionskorrekt in das simultan erworbene Schnittbild eingeblendet werden. Die orthograden, d.h. auf den Schallkopf zufließenden Strömungen werden üblicherweise rot, die sich vom Schallkopf entfernenden blau dargestellt.

Die hieraus zu gewinnenden Informationen sind jedoch nur qualitativer Art. Um eine quantitative Aussage zu treffen, ist auch hier die Ableitung des Dopplerspektrums vonnöten.

2.3.6 Frequenzspektrumanalyse

Da in einem Gefäßquerschnitt nicht alle korpuskulären Teilchen mit der gleichen Geschwindigkeit fließen, wird dies durch die so genannte Frequenzspektrumanalyse dargestellt. Zur Gefäßwand hin besteht ein starker Abfall der Strömung, so dass mit der Sonde ein Frequenzgemisch erfasst wird. Durch einen Analyzer werden die Dopplerfrequenzen als

Lichtpunkte nach ihrer Häufigkeit und Frequenz entsprechend dargestellt. Die Summation der einzelnen Bildpunkte ergibt die Spektralkurve (siehe Abbildung 6), in der die Quantität der vorkommenden Geschwindigkeiten über die Intensität des einzelnen Lichtpunktes dargestellt wird.

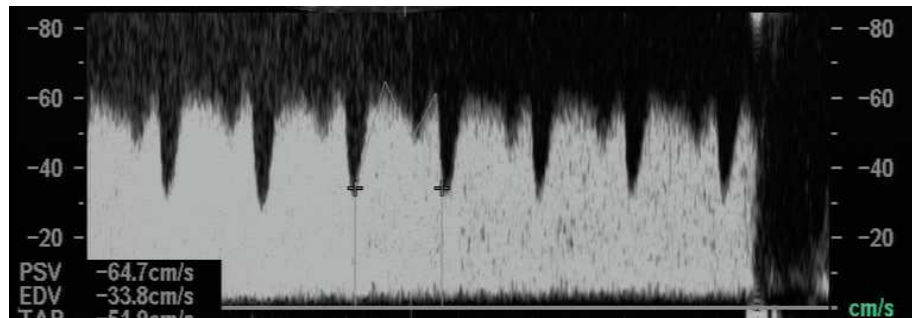


Abbildung 6: Spektralkurve des Ductus venosus

Hiermit ist eine semiquantitative Analyse der Flussprofile möglich und somit auch die Dokumentation von pathologischer Hämodynamik.

2.3.7 Indizes

Im Folgenden wird nur auf die dieser Arbeit zu Grunde liegenden gebräuchlichen Indizes für den Ductus venosus eingegangen:

S/A Ratio: $S / A - Ratio = \frac{S}{A}$ (Rizzo et al., 1994)

Peak velocity Index for Veins: $PVIV = \frac{S - A}{D}$ (Hecher et al., 1994)

Pulsatility Index for Veins: $PIV = \frac{S - A}{Tamx}$ (Hecher et al., 1994)

Wobei gilt:

S	= maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit
D	= maximale diastolische Blutflussgeschwindigkeit
A	= Blutflussgeschwindigkeit während der Vorhofkontraktion
Tamx	= Time-averaged maximum velocity

In Abbildung 7 wird das Hüllkurvenschema für den Ductus venosus mit oben genannten Parametern aufgeführt.

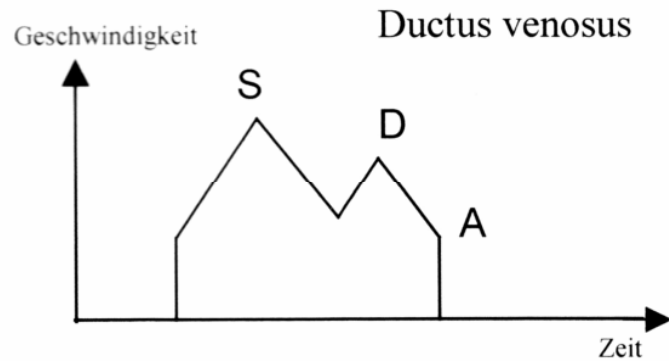


Abbildung 7: Hüllkurvenschema des Ductus venosus

Abbildung 8 zeigt die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Referenzkurven des Peak Velocity Index for Veins des Ductus venosus (DV-PVIV) von *Rizzo et al.* (1996) mit einem signifikanten Abfall des Peak Velocity Index for Veins (PVIV) bei steigendem Gestationsalter. Messort war der Ursprung des Ductus venosus aus der Umbilikalvene.

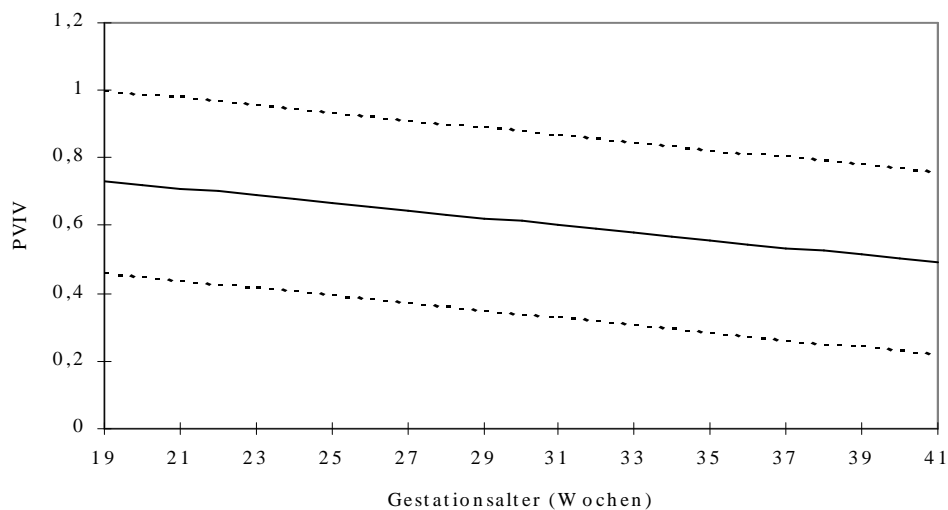


Abbildung 8: Regressionsgerade und 95 %-Referenzintervall des PVIV des Ductus venosus nach *Rizzo et al.*, 1996

2.3.8 Fetale Echokardiographie

Mit der Real-Time-Sonographie wurde Mitte der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts auch die zweidimensionale Darstellung des fetalen Herzens in Echtzeit möglich. Hierbei haben sich in den letzten 15 Jahren drei Standardschnittebenen herauskristallisiert: der Vierkammerblick, der Fünfkammerblick und der Drei-Gefäß-Blick. Durch die Weiterentwicklung der zweidimensionalen fetalen Echokardiographie zur Doppler-Echokardiographie durch *Namekawa et al.* (1982) und *Bommer und Miller* (1982) sind nun über die kardiale Anatomie hinaus, auch die kardialen Blutströmungscharakteristika zu beurteilen. So ist es nach *Gembruch et al.* (1989) in jeglicher frei wählbaren Bildebene möglich, intra- und extrakardiale Blutströmungsgeschwindigkeiten und -richtungen im zeitlichen Zusammenhang zu untersuchen und Auffälligkeiten bezüglich des Vierkammerblickes und der Überkreuzung der großen Arterien in nahezu 100 % der Fälle aufzuzeigen (*Gembruch et al.*, 1993). Unter bestmöglichen Bedingungen können kongenitale Herzfehlbildungen mit einer 40-50%igen Sensitivität im Vierkammerblick und einer Sicherheit von 70-75 % bei zusätzlichen Untersuchungen der Ausflussbahnen eruiert werden (*Achiron et al.*, 1992; *Bromley et al.*, 1992; *Sharland und Allan* 1992).

2.4 Dopplersonographie der präkordialen Venen

Das typische Flussprofil im Ductus venosus ist biphasisch, mit einem systolischen und einem diastolischen Gipfel sowie einem Vorwärtsfluss während der Vorhofkontraktion (*Kiserud et al.*, 1991). Dieses spezifische Muster entsteht durch den Druckgradienten zwischen dem Ductus venosus und dem rechten Vorhof (*Hecher et al.*, 1994).

Die unterschiedlichen Druckverhältnisse im rechten Vorhof werden durch den kardialen Zyklus bedingt und können im Dopplerflussprofil des Ductus venosus (siehe auch Abbildung 9) dargestellt werden.

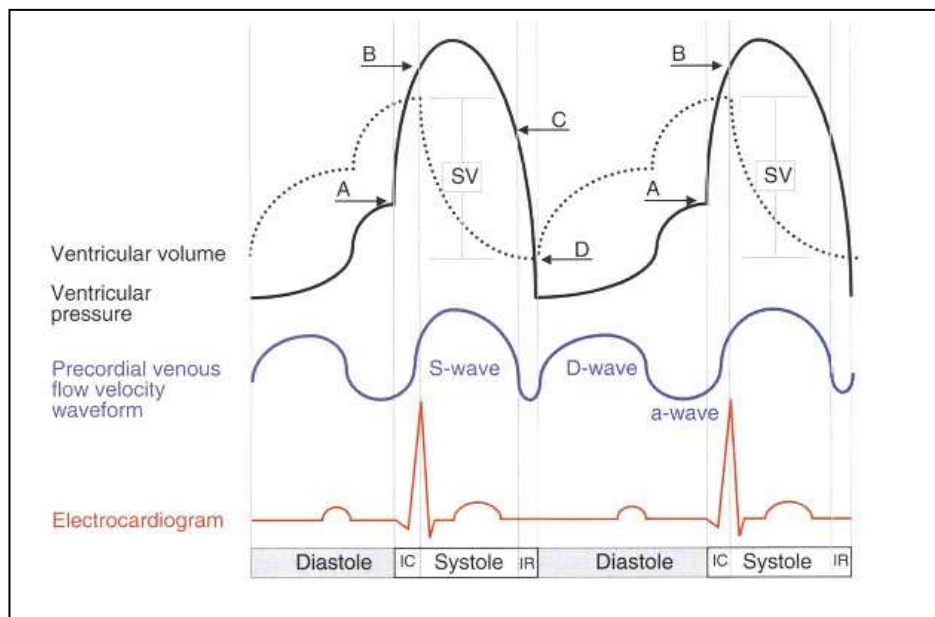


Abbildung 9: Kardialer Zyklus und Dopplerflussprofil des Ductus venosus
(Baschat und Gembruch, 2003)

Ein wesentlicher Anstieg des enddiastolischen Druckes der Ventrikel erhöht also sowohl den Druck im rechten Vorhof als auch den zentralvenösen Druck und resultiert damit in einem herabgesetzten venösen Vorwärtsfluss während der gesamten Diastole einschließlich der Vorhof-Systole und erzeugt hiermit ein abnormes venöses Flussmuster. Deshalb könnte jeder Anstieg der kardialen Nach- und Vorlast und/oder eine myokardiale Dysfunktion einen Anstieg des zentralvenösen Druckes verursachen. Falls diese Steigung ausreichend hoch ist, führt dies zu einer erhöhten Pulsatilität der venösen Blutfluss-Strömungskurve (Gembruch und Holzgreve, 2003a) und wird zuerst in utero in der Vena cava inferior messbar (Reed et al., 1990; Reed et al., 1996; Reed et al., 1997).

Vorausgehende Studien deuteten an, dass kardiale Malformationen signifikant die Flusseigenschaften des Ductus venosus veränderten (DeVore und Horenstein, 1993; Kiserud et al., 1993). Jedoch waren diese Kollektive entweder zu klein (DeVore und Horenstein, 1993) oder durch zusätzliche Umstände beeinflusst (Kiserud et al., 1993).

Daher blieb es unklar, ob abnorme Flussprofile des Ductus venosus bei Feten mit kardialen Malformationen eine kardiale Dysfunktion oder die spezifische Hämodynamik des Defektes selbst reflektierten. In einer vorausgegangenen Studie (Gembruch et al., 2003b) konnte gezeigt werden, dass bei Fehlen einer dekompensierten Herzinsuffizienz die Fluss-Charakteristika des Ductus venosus bei den meisten Feten mit isolierten kardialen Malformationen unverändert

waren. Nur in einer kleinen Gruppe mit isolierten Rechtsherzvitien waren die venösen Indizes des Ductus venosus signifikant erhöht, auch bei Fehlen einer myokardialen Dysfunktion oder dekompensierten Herzinsuffizienz.

Um die Fluss-Charakteristika des Ductus venosus der letzteren Gruppe näher zu erklären, wurde in dieser Studie retrospektiv eine große Gruppe von Feten mit Rechtsherzvitien, bei denen die Messungen des Ductus venosus verfügbar waren, untersucht.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Rechtsherzvitien mit Ventrikelseptumdefekt nicht mit veränderten Flussprofilen des Ductus venosus einhergehen würden, während Vitien mit einem intakten Ventrikelseptum oder mit einem nicht druckangleichenden Ventrikelseptumdefekt zu einem signifikanten Anstieg des Druckes mit erhöhten Pulsatilitäten im rechten Vorhof führen würden.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientinnengut

Das Patientinnenkollektiv dieser Arbeit bestand aus schwangeren Frauen, welche zur fetalen Echokardiographie zwei Zentren für perinatale Medizin zugewiesen wurden (Lübeck 1998-2002 und Bonn 2003-2004). Die Ultraschalluntersuchungen umfassten standardgemäß die Biometrie, eine ausführliche Organdiagnostik, eine Echokardiographie und die Dopplersonographie der fetalen Gefäße. Dadurch konnten eventuelle Ausschlusskriterien, die für diese Arbeit ausschlaggebend waren, auffindig gemacht werden (siehe 3.3). Für die vorliegende Studie wurden 83 Fälle mit isolierten Rechtsherzvitien retrospektiv ausgewertet. Alle ausgewerteten Herzfehler wurden postnatal durch einen pädiatrischen Kardiologen oder mittels einer Autopsie bestätigt.

Als Vergleichskollektiv dienten 585 Feten mit normalem Chromosomensatz, ohne Fehlbildungen, unauffälliger kardialer Anatomie und gutem fetalen Outcome.

3.2 Datenerhebung

Die Daten wurden retrospektiv mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung des Dokumentationsprogramms PIA sowie durch die Patientinnenakten und Rückläufe der weiterbehandelnden Gynäkologen erhoben.

Das Gestationsalter ist in vollendeten Schwangerschaftswochen angegeben.

Es wurden Messungen der venösen Dopplersonographie zwischen der 19. SSW und 40. SSW berücksichtigt. Bei Feten, die mehr als einmal untersucht wurden, wurden die Dopplerindizes der Erstvorstellung einbezogen.

3.3 Gruppenbildung

Die Fälle wurden gemäß des vorliegenden Vitiums in zwei Gruppen (A und B) eingeteilt:

Einschlusskriterium für die Analyse war einer der folgenden fetalen Herzfehler:

Gruppe A:

Rechtsherzvitien assoziiert mit einem druckangleichenden Ventrikelseptumdefekt
(DORV, Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit VSD)

Gruppe B:

Rechtsherzvitien mit einem intakten Ventrikelseptum oder mit einem nicht
druckangleichenden Ventrikelseptumdefekt
(Ebstein-Anomalie, Trikuspidalatresie, Pulmonalstenose und Pulmonalatresie mit
intaktem Ventrikelseptum)

Ausschlusskriterien beinhalteten:

- 1) Gestationsalter vor der 18. SSW und nach der 40. SSW
- 2) andere als oben genannte Herzfehler oder komplexe Herzfehler
- 3) identifizierbare extrakardiale Malformationen
- 4) identifizierbare chromosomale Aberrationen
- 5) persistierende Rhythmusstörungen
- 6) maternale Erkrankungen, die die fetale Hämodynamik beeinflussen könnten,
wie z.B. Gestationsdiabetes, Schilddrüsenerkrankungen oder Präeklampsie
- 7) monochoriale Mehrlingsschwangerschaften

In Tabelle 1 findet sich die Verteilung der Vitien in diesem Studienkollektiv:

Vitium	Abkürzung	Häufigkeit
Gruppe A		36
- Double Outlet Right Ventricle	DORV	12
- Fallot'sche Tetralogie	TOF	19
- Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	PA + VSD	5
Gruppe B		47
- Ebstein-Anomalie	Ebstein	13
- Trikuspidalatresie	TA	14
- Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum	PS	13
- Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum	PA + IVS	7

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Vitien

3.4 Messdaten

Die Dopplermessungen des Ductus venosus wurden während fetaler Apnoe und bei einer fetalen Herzfrequenz von 120-160 spm durchgeführt. Der Ductus venosus wurde dabei in Höhe seines Ursprungs von der Umbilikalvene erfasst. Da eine optimale Winkeleinstellung kaum möglich ist und eine Winkelkorrektur mit einer falschen Bewertung der absoluten Geschwindigkeit einhergehen könnte, wurde der Peak Velocity Index for Veins: $PVIV = \frac{S - A}{D}$ (Hecher et al., 1994) anstelle der Messungen der absoluten Geschwindigkeit genutzt.

3.5 Gerät

Im Einsatz zur Erhebung der vorliegenden Befunde war das Ultraschallgerät ATL HDI 5000 (Philips, Hamburg). Zur Durchführung des gepulsten und farbkodierten Dopplers wurde ein 7,5-MHz Schallkopf (Curved-Array-Scanner) benutzt.

3.6 Statistik

Es erfolgt nun ein kurzer Überblick über die statistischen Grundlagen, die dieser Arbeit zugrunde liegen.

3.6.1 Definition von Maßzahlen

Der *arithmetische Mittelwert* ist der am häufigsten angewandte Mittelwert, man bezeichnet ihn auch kurz als Durchschnitt. Er ist gleich der Summe aller Messwerte, dividiert durch die Anzahl der Messwerte:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x$$

Da bei der Berechnung des Mittelwertes die Variationsbreite zwischen dem größten und kleinsten Messwert nicht erfasst wird, reicht er alleine zur Charakterisierung einer Messreihe nicht aus. Daher setzt man das Streuungsmaß *Varianz* und daraus abgeleitet die *Standardabweichung* ein.

Die *Varianz* (σ^2) ist definiert als das Streumaß, zu dessen Berechnung jeweils die Differenzen zwischen den einzelnen Messwerten und dem Mittelwert quadriert werden. Diese Quadrate werden anschließend aufsummiert und durch (n - 1) geteilt.

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

(Bei Stichproben vom Umfang n aus einer Grundgesamtheit)

Die *Standardabweichung* (σ) berechnet sich nun wiederum aus der Quadratwurzel der Varianz.

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Neben den oben genannten Begriffen der deskriptiven Statistik sind für diese Arbeit auch Elemente der *analytischen Statistik* von Bedeutung. Durch sie soll die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer Stichprobe auf die Allgemeinheit geprüft werden. Da dies nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zutrifft, muss die *Irrtumswahrscheinlichkeit* (P) quantitativ ermittelt werden. Hierzu ist die Festlegung von Hypothesen notwendig:

- H_0 als Nullhypothese: Unterschiede sind zufällig.
- H_1 als Hypothese, die H_0 widerspricht: Unterschiede sind signifikant.

H_0 muss mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % abgelehnt worden sein, um H_1 annehmen zu können. Um die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) zu beschreiben, wurde ein P-Wert von $< 0,05$ als signifikant betrachtet. Hieraus lässt sich die statistische Sicherheit des Testes oder auch das Signifikanzniveau mit 95 % ableiten, d.h. ein 95 %-Signifikanzniveau erbringt ein signifikantes Ergebnis.

Als Prüfverteilungen wurden die Normalverteilung nach *Gauß* (siehe Abbildung 10) sowie t-, F- und χ^2 -Verteilungen herangezogen.

In Abbildung 10 wird die theoretische Normalverteilung mit Wahrscheinlichkeiten für Teilflächen der Normalverteilung dargestellt.

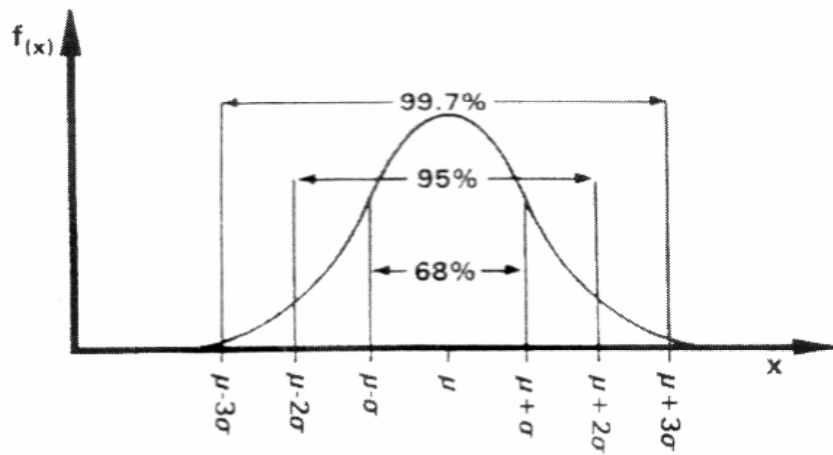


Abbildung 10: Normalverteilungskurve mit μ = Mittelwert
und σ = Standardabweichung (Willimczik, 1997)

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt hierbei ein Wert zwischen $\bar{x} + 1,96 s$ und $\bar{x} - 1,96 s$.

3.6.2 Z-Scores = Delta-Values

Der Peak Velocity Index for Veins (PVIV) zeigt einen vom Gestationsalter abhängigen Verlauf. Da bei früher publizierten Normdaten des Ductus venosus der PVIV erheblich variierte (Axt-Fliedner et al., 2004; Hecher et al., 1994; Rizzo et al., 1996), dienten 585 Feten mit normaler Anatomie und unauffälligem Outcome als Vergleichskollektiv.

Um jetzt Unabhängigkeit vom Gestationsalter zu gewährleisten, wurden die Dopplerindizes auf der Basis bereits publizierter Normwerte einer großen Population gesunder Feten mittels einer Z-Transformation in so genannte Z-Scores umgerechnet (Rizzo et al., 1996).

So gilt bei konstanter Standardabweichung für den Ductus venosus:

$$\Delta y_i = \frac{y_i - \bar{y}_i}{\sigma_i}$$

Wobei gilt:

Δy_i = Delta-Value des Dopplermesswertes zum Zeitpunkt x_i

y_i = errechneter Dopplermesswert zum Zeitpunkt x_i

\bar{y}_i = Referenzmittelwert der Normkurve zum Zeitpunkt x_i

σ_i = Standardabweichung der Normkurve zum Zeitpunkt x_i

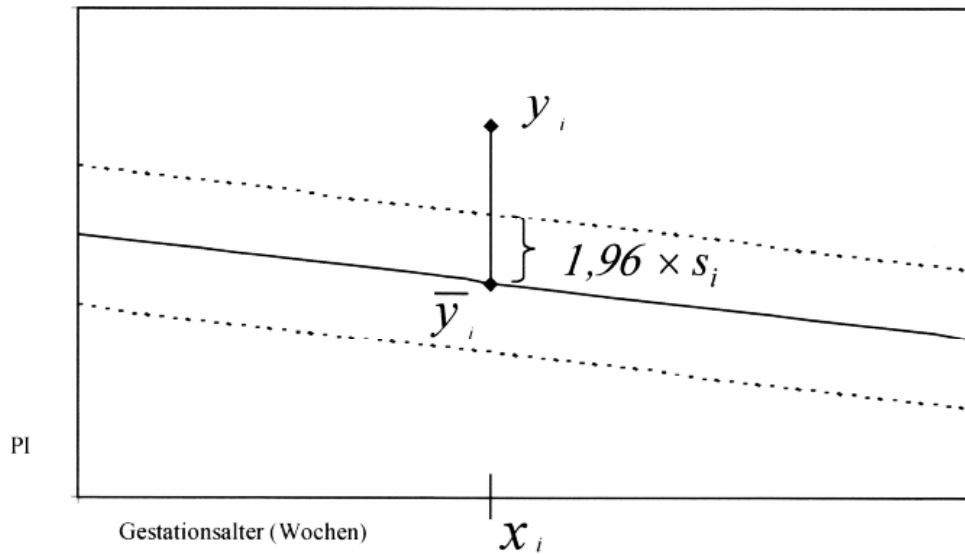


Abbildung 11: Normkurve für den Ductus venosus (*Gembruch, 1991*)

Ein Z-Score ist 0 im Mittel der Normdaten beziehungsweise ein Z-Score von ± 1 und ± 2 entspricht einer Standardabweichung (SD) vom Mittelwert von 1 SD beziehungsweise von 2 SD. Werte über 2 (d.h. ein PVIV über dem 95%-Referenz-Intervall) wurden als abnormal betrachtet. Kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnittswert \pm SD beschrieben. Die Dopplerindizes der Gruppen wurden mit Hilfe von ANOVA mit dem post-hoc *Bonferri*-Test und dem t-Test nach *Student* verglichen, um die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen zu bestimmen. Das Überleben wurde zwischen den beiden Gruppen anhand eines χ^2 - und *Fisher's* Tests verglichen.

4. ERGEBNISSE

Während der Studie erfüllten 83 Feten die Einschlusskriterien. Von diesen lag bei 36 ein Ventrikelseptumdefekt (Gruppe A) vor. Bei 47 fand sich ein intaktes Ventrikelseptum oder nicht druckangleichender Ventrikelseptumdefekt wie bei einer Trikuspidalatresie (Gruppe B). Die spezifischen Diagnosen, das mittlere Gestationsalter und die Parameter des Ductus venosus der Feten zum Zeitpunkt des fetalen Echokardiogramms sind in Tabelle 2 aufgelistet.

<i>Diagnosen</i>	<i>Anzahl der Feten</i>	<i>Mittleres Gestationsalter in Wochen \pm SD</i>	<i>mittlerer DV-PVIV Z-Score \pm SD</i>	<i>DV-PVIV > 2SD des Normkollektivs (Rizzo et al., 1996) n= (%)</i>	<i>Reverse Flow während der A-Wave n= (%)</i>
Kontrollgruppe	585	23,17 \pm 4,7	-0,64 \pm 0,90	--	--
Gruppe A	36	24,72 \pm 4,1	0,32 \pm 1,30	4 (11)	1 (3)
DORV	12	23,83 \pm 3,1	0,44 \pm 1,72	2 (17)	1 (8)
TOF	19	25,05 \pm 4,8	0,19 \pm 1,15	2 (11)	--
PA + VSD	5	25,60 \pm 4,0	0,48 \pm 0,79	--	--
Gruppe B	47	26,43 \pm 5,5	2,75 \pm 3,83 *	23 (49) †	17 (36) *
Ebstein	13	28,38 \pm 6,3	2,45 \pm 4,50 *	5 (38) †	4 (31) *
TA + VSD	14	24,36 \pm 4,2	2,43 \pm 3,31 *	8 (57) †	5 (36) *
PA + IVS	7	25,14 \pm 4,7	2,62 \pm 2,73 *	3 (43) †	2 (29) *
PS + IVS	13	27,38 \pm 6,0	3,48 \pm 4,42 *	7 (54) †	6 (46) *

*P < 0.01 vs. Kontrollgruppe, †P < 0.01 vs. Normkollektiv (Rizzo et al., 1996)

Tabelle 2: Spezifische Diagnosen, mittleres Gestationsalter und Parameter des Ductus venosus von 83 Feten mit Rechtsherzvitien (36 in Gruppe A mit VSD, 47 in Gruppe B mit intaktem Ventrikelseptum oder nicht druckangleichendem VSD) sowie 585 Feten in der Kontrollgruppe.

Abkürzungen:

DORV: Double Outlet Right Ventricle
DV: Ductus venosus
PVIV: Peak velocity index for Veins
Ebstein: Ebstein-Anomalie
IVS: intaktes Ventrikelseptum
P: Irrtumswahrscheinlichkeit

PA: Pulmonalatresie
PS: Pulmonalstenose
SD: Standardabweichung
TA: Trikuspidalatresie
TOF: Fallot'sche Tetralogie
VSD: Ventrikelseptumdefekt

Feten der Gruppe B hatten signifikant höhere DV-PVIV Z-Scores (Abbildung 12) verglichen mit der Gruppe A und der Kontrollgruppe ($P < 0,01$). Es zeigten sich hierbei im Vergleich mit der Gruppe A und der Kontrollgruppe ebenfalls signifikant höhere Quoten für abnormale DV-PVIV-Werte $\{> 2 \text{ SD vom Normkollektiv (Rizzo et al., 1996) oder } > 2\text{SD von der Kontrollgruppe}\}$ (Abbildung 13), sowie signifikant höhere Raten von reversem Fluss während der Vorhofkontraktion ($P < 0,01$) (Abbildung 14). Diese Feststellungen treffen auch auf die jeweils einzelnen Herzfehler in der Gruppe B (Tabelle 2) zu.

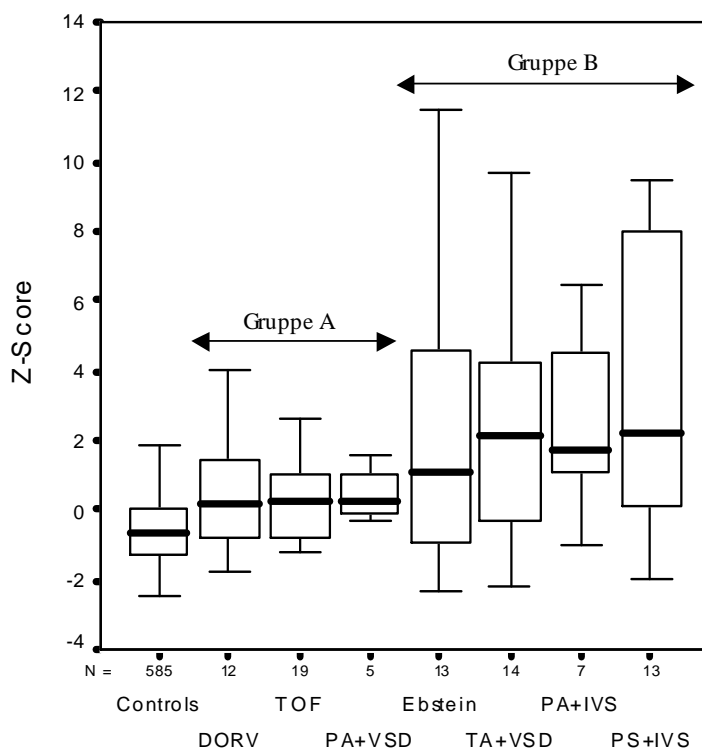


Abbildung 12:

Z-Scores des DV-PVIV von 83 Feten mit Rechtsherzvitien (Gruppe A mit VSD, Gruppe B mit intaktem Ventrikelseptum oder nicht druckangleichendem VSD) und 585 Feten der Kontrollgruppe

Abkürzungen:

DORV: Double Outlet Right Ventricle
Ebstein: Ebstein-Anomalie
IVS: intaktes Ventrikelseptum
PA: Pulmonalatresie

PS: Pulmonalstenose
TA: Trikuspidalatresie
TOF: Fallot'sche Tetralogie
VSD: Ventrikelseptumdefekt

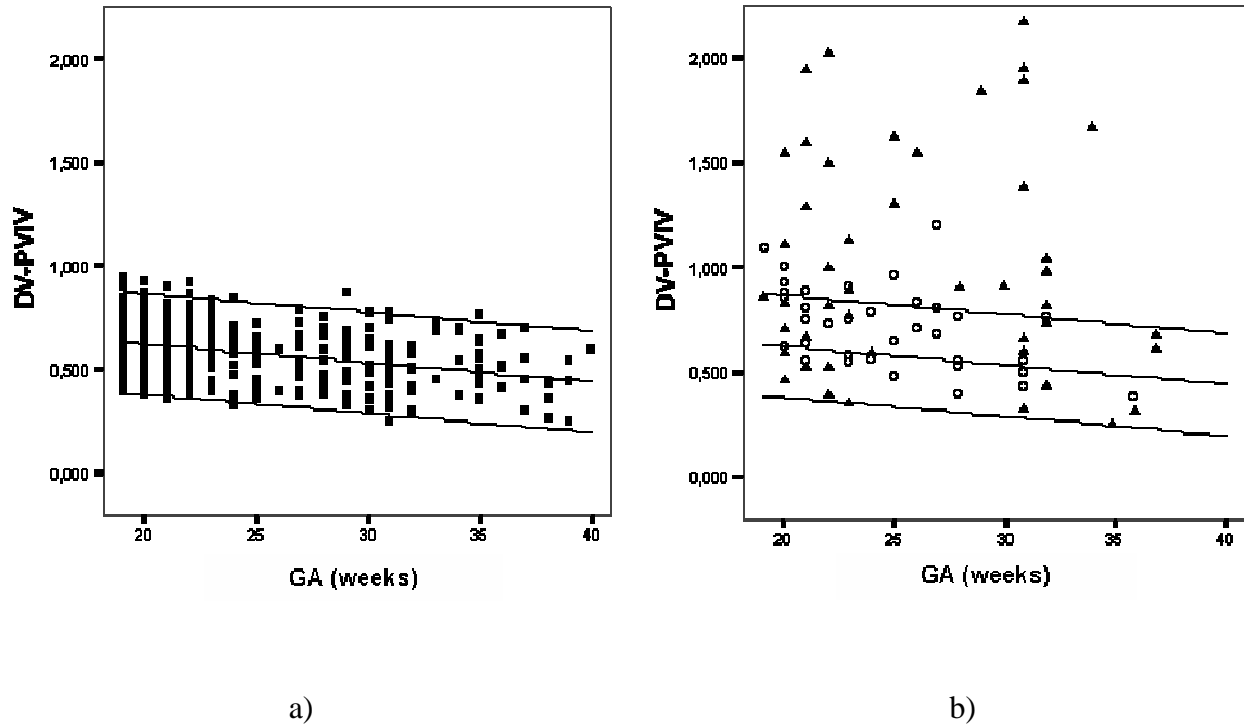
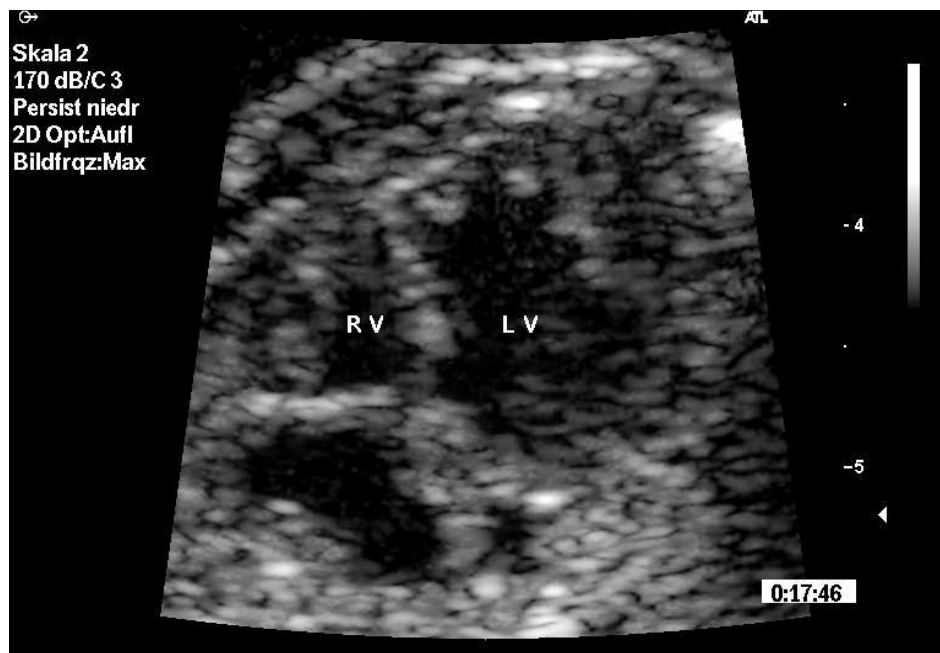


Abbildung 13:

- (a) Ductus venosus PVIV in Abhängigkeit von dem Gestationsalter für die Kontrollgruppe
- (b) Ductus venosus PVIV bei Rechtsherzvitien:
 - offene Kreise: Gruppe A mit VSD
 - ausgefüllte Dreiecke: Gruppe B mit intaktem Ventrikelseptum oder nicht druckangleichendem VSD

Die Regressionslinien zeigen die 5%-, 50%- und 95%-Referenz-Intervalle der Kontrollgruppe an.

(a)



(b)

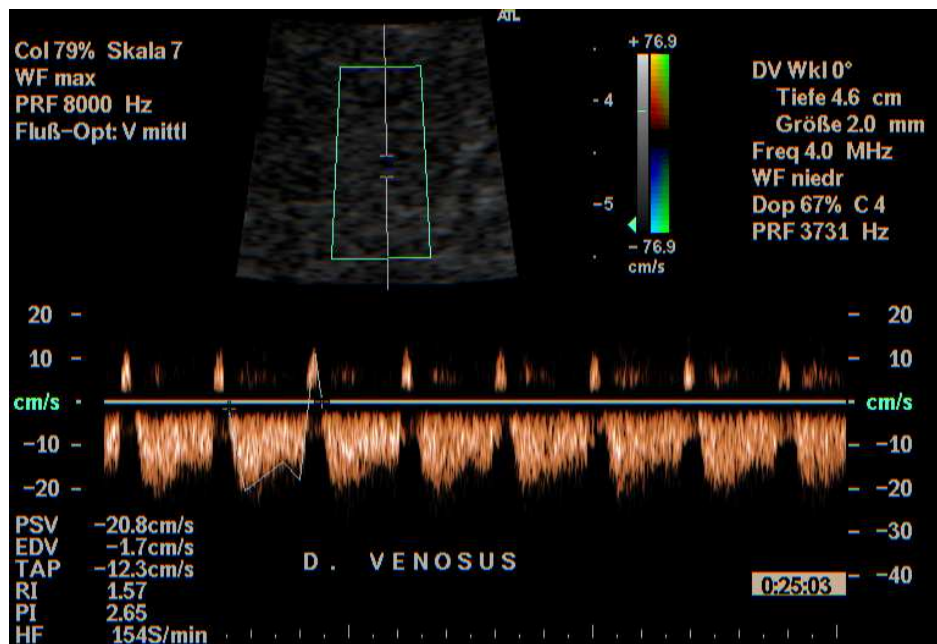


Abbildung 14: Vierkammerblick (a) und Spektraldoppler des Ductus venosus (b) bei einem Feten mit Pulmonalatresie und intaktem Ventrikelseptum in der 22. SSW
Hohe Pulsatilitäten und ein reverser Fluss während der Vorhofkontraktion (b)

Abkürzungen: RV: rechter Ventrikel
LV: linker Ventrikel

Im Gegensatz zur Gruppe B fanden sich zwischen Feten der Gruppe A und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede für die DV-PVIV Z-Scores, der Rate von abnormalen DV-PVIV-Werten und reversen Fluss während der Vorhofkontraktion.

Trotz dieser unterschiedlichen Flussparameter des Ductus venosus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens in der Perinatalperiode zwischen den zwei Gruppen (A und B). In keiner der Gruppen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen abnormalen Ductus-venosus-Charakteristika und der Mortalität dargestellt werden. Ausgeschlossen wurden Fälle, in denen die Schwangerschaft vorzeitig beendet wurde (Tabelle 3).

	<i>Fluss-Charakteristika des Ductus venosus</i>	<i>Überleben</i>	<i>Mortalität</i>	
Gruppe A	Komplett ausgetragene Schwangerschaften (n=)	25	3	
	DV-PVIV Z-Score (Mittelwert \pm SD)	0,03 \pm 1,09	0,44 \pm 1,89	n.s.
	DV-PVIV: innerhalb des Normbereiches (n=)	24	2	n.s.
	DV-PVIV: > 2 SD des Normkollektives ¹¹ (n=)	1	1	
	A-Wave: positiver Fluss (n=)	25	3	n.s.
	A-Wave: reverser Fluss (n=)	--	--	
Gruppe B	Komplett ausgetragene Schwangerschaften (n=)	31	7	
	DV-PVIV Z-Score (Mittelwert \pm SD)	3,23 \pm 3,94	1,62 \pm 4,25	n.s.
	DV-PVIV: innerhalb des Normbereiches (n=)	15	5	n.s.
	DV-PVIV: > 2 SD des Normkollektives ¹¹ (n=)	16	2	
	A-Wave: positiver Fluss (n=)	20	5	n.s.
	A-Wave: reverser Fluss (n=)	11	2	

Tabelle 3: Doppler-Flussparameter des Ductus venosus und Überleben in der Perinatalperiode bei 56 Feten bei ausgetragener Schwangerschaft und Rechtsherzvitien (Gruppe A mit VSD, Gruppe B mit intaktem Ventrikelseptum oder nicht druckangleichendem VSD)

Abkürzungen: DV: Ductus venosus
PVIV: Peak velocity Index for Veins
n.s.: nicht signifikant

In Gruppe B bestand keine signifikante Korrelation zwischen abnormalen Flussparametern des Ductus venosus (erhöhte Pulsatilitäts-Indizes) und Zeichen einer kardialen Dekompensation (schwere atrioventrikuläre Klappeninsuffizienz, Kardiomegalie oder Hydrops, siehe Tabelle 4).

<i>Fluss-Charakteristika des Ductus venosus</i>	<i>Hydrops</i>		<i>atrioventrikuläre Klappeninsuffizienz</i>		<i>Kardiomegalie</i>		
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	
total (n=)	2	45	22	25	8	39	
DV-PVIV Z-Score (Mittelwert \pm SD)	8,03 \pm 4,84	2,52 \pm 3,67	2,89 \pm 4,03	2,63 \pm 3,72	2,89 \pm 4,50	2,72 \pm 3,74	n.s.
DV-PVIV: innerhalb des Normbereiches (n=)	--	24	12	12	4	20	n.s.
DV-PVIV: > 2 SD des Normkollektives ¹¹ (n=)	2	21	10	13	4	19	
A-Wave: positiver Fluss (n=)	1	29	15	15	4	26	n.s.
A-Wave: reverser Fluss (n=)	1	16	7	10	4	13	

Tabelle 4: Doppler-Flussparameter des Ductus venosus und Auftreten von Hydrops, atrioventrikulärer Klappeninsuffizienz und Kardiomegalie bei 47 Feten mit Rechtsherzvitien und intaktem Ventrikelseptum oder nicht druckangleichendem VSD in der Gruppe B

Abkürzungen: DV: Ductus venosus
PVIV: Peak velocity Index for Veins

n.s.: nicht signifikant
SD: Standardabweichung

In diesem Kollektiv (Gruppe B) hatten zwei hydropische Feten eine Ebstein-Anomalie mit einer schweren Trikuspidalregurgitation und Kardiomegalie und wiesen hohe Pulsatilitäten im Ductus venosus auf. Aufgrund der geringen Anzahl (n = 2) zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hydrops und auffälligen Doppler-Flussprofilen des Ductus venosus. In Gruppe A hatten nur vier Feten abnormale Pulsatilitäten des Ductus venosus. Bei einem von ihnen konnte ein reverser Fluss während der Vorhofkontraktion gemessen werden. Atrioventrikuläre Regurgitationen, eine Kardiomegalie oder ein Hydrops fanden sich bei keinem dieser vier Feten.

5. DISKUSSION

Die Dopplersonographie fetaler arterieller und venöser Gefäße hat in den letzten zehn Jahren einen festen Platz in der intensivierten fetalen Zustandsdiagnostik bei Risikoschwangerschaften gefunden. Der Stellenwert extrakardialer Doppleruntersuchungen (A. umbilicalis, A. cerebri media, Ductus venosus) bei der Diagnose und insbesondere bei der Verlaufskontrolle von fetalen Herzfehlern wird jedoch noch kontrovers diskutiert (*Geipel et al.*, 2006).

Insbesondere für das arterielle Gefäßsystem sind die Ergebnisse widersprüchlich. Oft wurden die Studienergebnisse durch zusätzliche Faktoren wie extrakardiale Malformationen, uneinheitliche Gestationsalter sowie durch geringe Fallzahlen beeinflusst (*Geipel et al.*, 2006).

Erhöhte Pulsatilitäten der A. umbilicalis konnten nur bei einzelnen Feten mit einer Ausflusstraktobstruktion, Ebstein-Anomalie oder mit einem Absent-Pulmonary-Valve-Syndrom aufgezeigt werden. Die meisten Studien fanden jedoch keine signifikante Korrelation mit dem Schweregrad des Herzfehlers oder dem Outcome: weder *Copel et al.* (1991) noch *Meise et al.* (2001) fanden eine Prädiktion des umbilikalen Dopplers hinsichtlich der Überlebensrate. Obwohl in beiden Untersuchungen jeweils alle Feten mit erhöhter Pulsatilität der A. umbilicalis entweder prä- oder postnatal verstarben, traf dies ebenfalls für fünf von acht bzw. 19 von 51 Feten mit normalem umbilikalen Doppler zu (*Copel et al.*, 1991; *Meise et al.* 2001)

Ähnlich diskrepante Ergebnisse bezüglich der fetalen Hämodynamik bei Herzfehlern fanden sich in verschiedenen Studien bezüglich der A. cerebri media. Bei Feten mit kompletter Transposition der großen Arterien sowie hypoplastischem Linksherz konnten signifikant niedrigere Pulsatilitäten der A. cerebri media bei normalen umbilikalen Blutflussmustern beobachtet werden. Diese Veränderungen scheinen in Verbindung mit den hämodynamischen Besonderheiten der einzelnen Vitien zu stehen. Die physiologische Sauerstoffsättigung der Hirn- und Koronararterien bei unauffälliger fetaler Zirkulation beträgt 65 %. Durch die pathologische Anatomie bei der Transposition der großen Arterien gelangt über den rechten Ventrikel Blut mit einer reduzierten Sauerstoffsättigung (55 %) in die Koronar- und Hirnarterien. Bei Feten mit hypoplastischem Linksherz führt die intrakardiale Blutvermischung des Blutes zu einer Verminderung des Sauerstoffgehaltes (60 %) der Koronar- und Hirnarterien. Eine starke Einengung des Aortenbogens kann zudem eine Verringerung des Blutstromes Richtung Gehirn bedingen. Die Vermischung des Blutes intrakardial bewirkt ebenfalls bei Feten mit einer Fallot'schen Tetralogie und hypoplastischem Rechtsherz eine verminderte Versorgung des

Gehirns mit sauerstoffreichem Blut (63 %). Auch bei einer Aortenstenose kann die Abnahme des Blutflusses zu einer Dezimierung des Sauerstoffgehaltes führen (*Rudolph, 2001*).

Um diese aufgrund der speziellen Hämodynamik der isolierten Herzfehler entstandene Hypoxämie bzw. Hyperkapnie auszugleichen, tritt ein lokaler Autoregulationsmechanismus in Kraft. Hierbei kommt es durch Chemorezeptoren in den fetalen Karotiden zu einer zerebralen Vasodilatation. Dies ist eine örtlich begrenzte Reaktion. Im Gegensatz zu Störungen mit einer generalisierten Hypoxämie (wie z.B. bei einer uteroplazentaren Dysfunktion) findet sich hier meist keine Erhöhung der Pulsatilität der Arteria umbilicalis (*Gembruch et al., 2003 a; Kaltman et al., 2005*).

So zeigten sich auch in der Baltimore-Washington-Infant Studie Auffälligkeiten des intrauterinen Wachstums der Feten, die in Beziehung zu der veränderten Hämodynamik stehen könnten: Neugeborenen mit einer Transposition der großen Arterien wiesen in Relation zum Geburtsgewicht geringere Kopfumfänge auf, bei hypoplastischem Linksherz zeigte sich ein disproportionaler Wachstum bei vermindertem Geburtsgewicht. Während bei einer Fallot'schen Tetralogie proportional geringere Geburtsgewichte und Kopfumfänge nachzuweisen waren (*Rosenthal, 1995*).

Aufgrund der Tatsache, dass Feten mit isolierten strukturellen Herzvitien vorwiegend unauffällige arterielle und venöse Flussprofile hatten, resümierten *Geipel et al. (2006)*, dass die arterielle Dopplersonographie weder eine geeignete Screeninguntersuchung ist, noch durch deren Einsatz das prä-, peri- oder postpartale Überleben verlässlich vorhergesagt werden kann.

Ein großer Einfluss von kongenitalen Herzfehlern auf die Blutflussmuster des Ductus venosus wurde 1993 von *Kiserud et al.* propagiert, die bei 19 von insgesamt 30 Feten mit kardialen Erkrankungen einen reduzierten oder sogar reversen Fluss des Ductus venosus während der Vorhofkontraktion beobachteten. Allerdings waren diese Ergebnisse stark beeinflusst von extrakardialen Malformationen, Aneuploidien und Dysrhythmien, die nicht vom Studienkollektiv ausgeschlossen waren. Außerdem wurden in der Studie nur Absolutwerte der Dopplerindizes verwendet und nicht die nach dem Gestationsalter korrigierten Werte. Die Vermutung der Autoren, dass kongenitale Herzvitien anhand der auffälligen Flussgeschwindigkeiten des Ductus venosus mit einer Sensitivität von circa 63 % aufgedeckt werden können, ist daher äußerst kritisch zu bewerten.

In der vorliegenden Studie wurde der PVIV als venöser Pulsatilitätsindex des Ductus venosus verwendet, um eine Unabhängigkeit vom Insonationswinkel zu gewährleisten. Durch die

Umwandlung in Z-Scores wurden die Messwerte zudem nach dem Gestationsalter korrigiert. Um eine Beeinflussung der Werte durch Begleiterkrankungen zu vermeiden, wurden Aneuploidien, extrakardiale Fehlbildungen und Dysrhythmien in der vorliegenden Arbeit excludiert. Dementsprechend konnte in der vorliegenden Studie die Aussage von *Kiserud et al.* (1993) nur bei Feten mit Rechtsherzvitien und intaktem Ventrikelseptum bzw. nicht druckangleichendem Ventrikelseptumdefekt (Gruppe B) nachvollzogen werden. Feten mit einem druckangleichenden Ventrikelseptumdefekt unterschieden sich nicht vom Normkollektiv. Zudem fiel auch in der Gruppe mit intaktem interventrikulären Septum die Menge der Messwerte oberhalb von zwei Standardabweichungen des Normkollektives mit 49 % niedriger aus als in der Studie von *Kiserud et al.* (1993).

DeVore und *Horenstein* (1993) berichteten über reduzierte Flussgeschwindigkeiten während der Vorhofkontraktion bei einem Feten mit Pulmonalatresie, während ein anderer Fetus mit hypoplastischem Linksherz unveränderte Fluss-Charakteristika des Ductus venosus bot. In Übereinstimmung mit der Pathophysiologie dieser spezifischen Herzfehler wurde angenommen, dass abnormal hohe Indizes des Ductus venosus eine erhöhte kardiale Vorlast reflektierten. Allerdings war die Fallzahl zu niedrig, um weitere Schlüsse ziehen zu können. Deshalb blieb es unklar, ob die abnormalen Flussprofile des Ductus venosus dem Herzfehler selbst zuzuschreiben waren oder eine myokardiale Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz anzeigten, wie es bei wachstumsretardierten Feten (*Hecher et al.*, 1995b; *Johnson et al.*, 2000; *Kiserud et al.*, 1994; *Reed et al.*, 1990; *Rizzo et al.* 1996) und Feten mit anderen Erkrankungen wie Infektionen, schwerer Anämie und Tachyarrhythmien (*Gembruch et al.*, 1993a; *Gembruch et al.*, 1995; *Hecher et al.*, 1995a; *Oepkes et al.*, 1993) gezeigt werden konnte.

Hecher et al. (1995b) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen pathologischen Dopplerindizes des Ductus venosus und dem Ausmaß der Hypoxie bei wachstumsretardierten Feten aufzeigen. *Rizzo et al.* (1996) konnten dies zusätzlich auch für die Vena cava inferior bestätigen. Pathologische Dopplerindizes der fetalen Venen wiesen also bei Feten ohne kardiale Vitien auf eine zunehmende kardiale Dysfunktion hin (*Hecher*, 1997; *Kiserud et al.*, 1994; *Reed et al.*, 1990; *Rizzo et al.*, 1994). Dieser Pathomechanismus gilt für die erhöhten Dopplerindizes bei Feten mit bestimmten Rechtsherzvitien nicht.

In einer vorausgegangenen Studie von *Gembruch et al.* (2003b) wurden die Flussprofile des Ductus venosus von 146 Feten mit angeborenem Herzfehler untersucht. Basierend auf diesem relativ großen Kollektiv waren die Autoren in der Lage zu zeigen, dass ohne dekompensierte

Herzinsuffizienz die Fluss-Charakteristika des Ductus venosus zwischen Feten mit isolierten Herzmalformationen und der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich waren. Die Pulsatilität war nur signifikant erhöht, wenn zusätzliche Faktoren wie Hydrops, Aneuploidie, Wachstumsretardierung oder extrakardiale Malformationen vorhanden waren.

Jedoch deckte eine separate Analyse des Kollektivs mit isolierten kardialen Malformationen höhere Pulsatilitäten in einer kleinen Gruppe mit Rechtsherz-Malformationen auf, die ansonsten keine Hinweise auf eine Herzinsuffizienz hatten. Dies deutete darauf hin, dass bei diesen Feten die Flusseigenschaften des Ductus venosus eher von der speziellen Hämodynamik des Herzfehlers selbst moduliert wurden und nicht Zeichen einer kardialen Insuffizienz waren (Gembruch *et al.* (2003b).

Diese an einem kleinen Kollektiv (n = 12) erstellte Hypothese (Gembruch *et al.*, 2003b) kann in der hier vorgelegten Studie anhand eines deutlich größeren Kollektivs (n = 83) bestätigt werden. Insbesondere durch die Differenzierung der einzelnen Rechtsherzfehler kann hier einerseits die oben genannte These unterstützt werden, dass Feten mit obstruktiven Rechtsherzvitien und einem intakten Ventrikelseptum oder ohne druckangleichenden Ventrikelseptumdefekt signifikant mit abnorm erhöhten Pulsatilitäten des Ductus venosus sowie reversem Fluss während der Vorhofkontraktion assoziiert sind. Andererseits wird nun auch deutlich, dass diese Veränderungen nicht unbedingt Zeichen einer Hypoxämie oder kardialen Insuffizienz sein müssen, sondern durch die besondere Hämodynamik des Herzfehlers mit konsekutiver rechtsatrialer und venöser Druckerhöhung bedingt sein können.

Die Entwicklung eines Hydrops ist bei Feten mit einer Obstruktion der Ausflussbahn des rechten Ventrikels sehr selten - selbst bei Vorhandensein eines intakten Ventrikelseptums, da der linke Ventrikel meistens in der Lage ist, die Veränderungen zu kompensieren. Voraussetzung ist hierbei ein nicht restriktives Foramen ovale. Der große Anteil von abnormalen Flussprofilen des Ductus venosus in diesem Kollektiv zusammen mit dem günstigen Outcome in dieser Gruppe deutet darauf hin, dass der Fetus in den meisten Fällen in der Lage ist, die erhöhte Vorlast auch bei einer relativen Restriktion der Fossa ovalis zu tolerieren.

Bei der Ebstein-Anomalie ist die Pathophysiologie komplexer, da das fetale Wohlbefinden nicht allein von der Größe der Fossa ovalis abhängig ist, sondern auch von einer suffizienten Funktion des linken Ventrikels (Gembruch *et al.*, 2003a). Sowohl durch die Dilatation des rechten Vorhofs als auch des rechten Ventrikels kann es zu einer Verdrängung des interventrikulären Septums nach links („ventrikuläre Interdependenz“) kommen (Gembruch *et al.*, 2006). Diese Kompression

sowie die konsekutive Fibrose des linken Ventrikels beeinflusst signifikant dessen Funktion und fungiert als zusätzlicher begünstigender Faktor für eine fetale kardiale Dekompensation (*Roberson und Silverman, 1989*). Die regelmäßig mit der Ebstein-Anomalie vergesellschaftete schwere Trikuspidalregurgitation führt durch die zunehmende Volumenbelastung des rechten Herzens zu einer rechtsatrialen Druckerhöhung mit der möglichen Konsequenz eines Hydrops fetalis bis hin zum Tod des Fetus. Mit steigendem Schweregrad der rechtsventrikulären Einschränkung kommt es hier durch einen verminderten Druckaufbau zu einer Abnahme des Vorwärtsflusses über die Pulmonalklappe, den Truncus pulmonalis und den Ductus arteriosus Botalli mit einer daraus resultierenden funktionellen Pulmonalatresie. Diese zusätzlichen Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes verstärken wiederum die Trikuspidalregurgitation (*Gembruch et al., 2006*).

Die rechtsventrikuläre Obstruktion führt zu einem gesteigerten Rechts-Links-Shunt und dieser wiederum zu einem verstärkten linksventrikulären Auswurf, der das verminderte Schlagvolumen des rechten Ventrikels kompensiert. Dies ist für das intrauterine Überleben entscheidend. Bei einer Restriktion des Foramen ovale ist diese erforderliche Steigerung - bei einer zusätzlichen Pulmonalatresie wäre eine Verdopplung nötig - nicht möglich und führt zu einer rechtsatrialen und venösen Drucksteigerung bis hin zum Hydrops fetalis (*Gembruch et al., 2006*).

Neben der pränatalen (Doppler-) Echokardiographie dient auch die Untersuchung der Flussgeschwindigkeitsprofile des Ductus venosus der Abschätzung des Risikos für die Entstehung eines Hydrops. Erhöhte Pulsatilitäts-Indizes des Ductus venosus sind Zeichen einer insuffizienten Kompensation über die linksventrikuläre Steigerung des Schlagvolumens und reflektieren daher die erhöhte Gefahr für die Entwicklung eines Hydrops fetalis. Bereits in vorherigen Studien (*Hecher, 1997; Kiserud et al., 1994; Reed et al., 1990; Rizzo et al., 1994*) war die Verknüpfung zwischen pathologischen fetalen Blutflussmustern bei restriktivem Foramen ovale gesehen worden. Im Gegensatz dazu zeigen unauffällige Flussgeschwindigkeitsprofile des Ductus venosus einen normalen venösen Druck und damit eine funktionelle Anpassung des Gesamtherzens an (*Gembruch et al., 2006*).

Dies wird durch die Tatsache unterstützt, dass beide hydropischen Feten dieser Studie eine Ebstein-Anomalie mit massiver Kardiomegalie und deutlich erhöhten Flussprofilen des Ductus venosus aufwiesen - einschließlich eines reversen Flusses während der Vorhofkontraktion.

In der Gruppe der 13 Feten mit Ebstein-Anomalie haben diese beiden hydropischen Feten höhere Z-Scores als die nicht-hydropischen Feten. Trotz der geringen Fallzahl zeigt sich ein Trend zur

Signifikanz ($P = 0,05$). Daher können pathologische Blutflussindizes des Ductus venosus bei Feten mit Ebstein-Anomalie auch eine kardiale Dekompensation anzeigen, während bei einer Trikuspidalatresie und Pulmonalstenose oder –atresie mit intaktem Ventrikelseptum die erhöhten Pulsatilitäten hauptsächlich auf die normalerweise gut tolerierte Hämodynamik des Herzfehlers selbst zurückzuführen sind.

Smrcek et al. (2005) beobachteten atypische Blutflussmuster des Ductus venosus mit vermindertem systolischen Vorwärtsfluss in Assoziation mit schwerer Trikuspidalregurgitation. Diese Beeinträchtigung war entweder durch eine im Vergleich zur D-Welle niedrigere S-Welle charakterisiert oder durch eine Inzisur in der S-Welle des Flussprofils des Ductus venosus gekennzeichnet. Die Beeinflussung nicht nur des diastolischen, sondern auch des systolischen venösen Blutflusses führte bei einem Teil der Feten zu einer „Pseudonormalisation“ der venösen Indizes. Daher sollten bei Feten mit beeinträchtigter kardialer Funktion und schwerer Trikuspidalregurgitation nicht nur die Pulsatilitäts-Indizes, sondern auch die S/D-Ratio berücksichtigt werden.

Die vorliegende Studie bestätigt die initial erhobenen Befunde von *Gembruch et al.* (2003b) an einem großen Kollektiv: Feten mit Ebstein-Anomalie, Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum, Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum oder Trikuspidalatresie haben eine hohe Pulsatilität und eine höhere Rate von reversem Fluss während der Vorhofkontraktion in den Flussprofilen des Ductus venosus. Diese Veränderungen hängen vom Vorhandensein eines druckangleichenden Ventrikelseptumdefektes ab. Ohne einen solchen Ventrikelseptumdefekt führt ein erhöhter transatrialer Rechts-Links-Shunt zu einer relativen Restriktion der Fossa ovalis mit einem konsekutiv erhöhten Druck im rechten Vorhof sowie einem Anstieg des zentralvenösen Druckes. Dies führt schließlich zu einem abnehmenden venösen Vorwärtsfluss während der gesamten Diastole einschließlich der Vorhofsystole und ggf. zu einem reversen Fluss. Daher sind die Flussprofile des Ductus venosus bei Feten mit Trikuspidalatresie und Pulmonalstenose oder -atresie mit intaktem Ventrikelseptum verändert, während sie bei Feten mit Double Outlet Right Ventricle, Fallot'scher Tetralogie und Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt gleich blieben.

Zudem wird in dieser Arbeit gezeigt, dass diese Veränderungen des Blutflusses des Ductus venosus nicht zwingend Zeichen einer Hypoxämie oder einer kardialen Insuffizienz sind, sondern oft durch die spezielle intrauterine Hämodynamik des Herzfehlers mit konsekutiver rechtsatrialer

und systemvenöser Druckerhöhung bedingt sind. Die relative Enge des Foramen ovale zusammen mit einer Abflussbehinderung aus dem rechten Ventrikel oder einer linksventrikulären Funktionsbehinderung (bei einer Ebstein-Anomalie) ist die Ursache dieser Veränderungen. Zudem besteht keine signifikante Korrelation zwischen erhöhten venösen Pulsatilitäts-Indizes und kardialen Insuffizienzzeichen oder ungünstigem Outcome.

Hoch pathologische Flussprofile des Ductus venosus bei Feten mit einer Ebstein-Anomalie sollten dem Untersucher dennoch ein Warnzeichen für eine mögliche zusätzliche Dysfunktion des linken Ventrikels sein, welche zu einer dekompenzierten Herzinsuffizienz oder einem Hydrops fetalis führen könnte.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In einer vorangegangenen Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Dopplerindizes des Ductus venosus bei Feten mit isolierten Herzfehlern lediglich in einer kleinen Gruppe mit Rechtsherzvitien signifikant erhöht waren. Diese Beobachtung sollte nun an einem großen Kollektiv überprüft werden.

Innerhalb eines Zeitraumes von 6 Jahren wurden alle Fälle mit isolierten Rechtsherzvitien (n=83) an zwei Zentren für Pränatale Medizin (Bonn und Lübeck) retrospektiv ausgewertet. Das Studienkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt.

Gruppe A: Rechtsherzvitien mit druckausgleichenden Ventrikelseptumdefekt: Double Outlet Right Ventricle (n=12), Fallot'sche Tetralogie (n=19), Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (n=5).

Gruppe B: Rechtsherzvitien ohne druckausgleichenden Ventrikelseptumdefekt: Ebstein-Anomalie (n=13), Trikuspidalatresie (n=14), Pulmonalstenose (n=13) und -atresie (n=7) mit intaktem interventrikulären Septum.

Als Kontrollkollektiv dienten 585 Feten mit normaler Anatomie und unauffälligem Outcome. Die Dopplerindizes (DV-PVIV) wurden auf der Basis bereits publizierter Normwerte in Delta-Values umgerechnet, um Unabhängigkeit vom Gestationsalter zu gewährleisten. Ein Delta-Value von 0 entspricht dem Median der Normwerte; ein Delta-Value von ± 1 und ± 2 entspricht der einfachen bzw. zweifachen Standardabweichung.

Die Delta-Values der Feten in Gruppe B ($2,75 \pm 3,83$) waren signifikant höher als die Werte der Feten in Gruppe A ($0,32 \pm 1,30$) und im Kontrollkollektiv ($-0,64 \pm 0,90$) ($P < 0,001$). Auch die Rate der pathologischen Pulsatilitäts-Indizes (DV-PVIV > 2 SD der Normwerte) war in Gruppe B signifikant höher (49 %) als in Gruppe A (11%) und im Kontrollkollektiv (0 %) ($P < 0,001$). In Gruppe B hatten 17 Feten einen reversen Fluss während der Vorhofkontraktion, jedoch nur ein Fetus in Gruppe A ($P < 0,001$). Feten mit druckausgleichendem Ventrikelseptumdefekt (Gruppe A) unterschieden sich nicht signifikant vom Kontrollkollektiv. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen erhöhten Pulsatilitäts-Indizes und kardialen Insuffizienzzeichen oder ungünstigem Outcome.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Feten mit Ebstein-Anomalie, Trikuspidalatresie und Obstruktionen des rechten Ausflusstraktes ohne druckausgleichenden Ventrikelseptumdefekt erhöhte Dopplerindizes des Ductus venosus aufweisen können, die nicht obligate Zeichen einer

Hypoxämie oder kardialen Insuffizienz sind, sondern durch die besondere intrauterine Hämodynamik des Herzfehlers mit konsekutiver rechtsatrialer und venöser Druckerhöhung bedingt sind. Die relative Enge des Foramen ovale zusammen mit einer Abflussbehinderung aus dem rechten Ventrikel oder einer linksventrikulären Funktionsbehinderung (Ebstein-Anomalie) sind die Ursachen dieser Veränderungen.

Bei einer Ebstein-Anomalie sollten abnormale Flussprofile des Ductus venosus den Untersucher dennoch warnen, da diese eine zusätzliche Dysfunktion des linken Ventrikels anzeigen können, die wiederum in einer dekompensierten Herzinsuffizienz und später auch in einem Hydrops resultieren kann.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Achiron R, Glasner J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *Br Med J* 1992; 304: 671-674
- Axt-Flidner R, Wiegank U, Fetsch C, Friedrich M, Krapp M, Georg T, Diedrich K. Reference values of fetal ductus venosus, inferior vena cava and hepatic vein blood flow velocities and waveform indices during the second and third trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 46-55
- Bahlmann F, Wellek S, Reinhardt I, Merz E, Steiner E, Welter C. Reference values of ductus venosus flow velocities and calculated waveform indices. *Prenat Diagn* 2000; 20: 623-634
- Baschat AA, Germer R, Gembruch U. Veränderungen venöser, intrakardialer und arterieller Blutflussmuster des Feten während der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 1997; 30: 210-221
- Baschat AA, Gembruch U. Development of fetal cardiac and extracardiac Doppler Flows in early gestation. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U. (Hrsg.) *Fetal Cardiology*. Martin Dunitz London 2003: 121-141
- Berg C, Kremer C, Geipel A, Krapp M, Germer U, Gembruch U. Erhöhte Pulsatilität des Ductus venosus bei Feten mit Rechtsherzvitien ohne druckausgleichenden Ventrikelseptumdefekt. *Ultraschall Med* 2005; 26
- Berg C, Kremer C, Geipel A, Kohl T, Germer U, Gembruch U. Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; (im Druck)
- Bommer WJ, Miller L. Real-time two-dimensional color-flow Doppler: enhanced Doppler flow imaging in the diagnosis of cardiovascular disease. *AM J Cardiol* 1982; 49: 944
- Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto FD. Fetal echocardiography: Accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1473-1481
- Copel JA, Hobbins JC, Kleinman CS. Can umbilical artery pulsatility index predict the outcome of fetuses with structural heart disease? *Ultrasound Med* 1991; 10: 323-326
- DeVore GR, Horenstein J. Ductus venosus index: a method for evaluating right ventricular preload in the second-trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 338-342
- Fouron JC. Anomalies of the right heart. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U. (Hrsg.) *Fetal Cardiology*. Martin Dunitz London 2003: 121-141
- Geipel A, Berg C, Gembruch U. Extrakardiale Doppler-Untersuchungen bei fetalen Herzfehlern. *Gynäkologe* 2006; 39: 25-30

- Gembruch U, Hansmann M, Redel DA, Bald R. Fetal two-dimensional Doppler echocardiography (colour flow mapping) and its place in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1989; 9: 535-547
- Gembruch U. Dopplersonographische Untersuchungen von Arterien und Herz des Feten im Rahmen der pränatalen Medizin. Med. Habil. Schr. Bonn, 1991
- Gembruch U, Knöpfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993 a); 3: 310-317
- Gembruch U, Redel DA, Bald R, Hansmann M. Longitudinal study in 18 cases of fetal supraventricular tachycardia: Doppler echocardiographic findings and pathophysiologic implications. *Am Heart J* 1993 b); 125: 1290-1301
- Gembruch U, Krapp M, Baumann P. Changes of venous blood flow velocity waveforms in fetuses with supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 394-399
- Gembruch U, Meise C, Germer U, Berg C, Geipel A. Venous Doppler ultrasound in 146 fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 a); 22: 345-350
- Gembruch U, Holzgreve W. Cardiac diseases in association with hydrops fetalis. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U, eds. *Fetal cardiology*. 1st edn. London and New York: Martin Dunitz; 2003 b): 373-401
- Gembruch U, Kohl T, Geipel A, Herberg U, Breuer J, Berg C. Ebstein Anomalie des Fetus. *Gynäkologe* 2006; 39: 39-47
- Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 381-390
- Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995 a); 85: 122-128
- Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995 b); 173: 10-15
- Hecher K. Was sagen venöse Blutflusskurven über die Funktion des fetalen Herzens aus? *Gynäkologie* 1997; 30: 222-229
- Huisman TWA, Bilardo CM. Transient increase in nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow in a fetus with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 397-399
- Johnson P, Maxwell DJ, Tynan MJ, Allan LD. Intracardiac pressures in the human fetus. *Heart* 2000; 84: 59-63
- Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 32-36

- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; 338: 1412-1414
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas HG. Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. *J Matern Fetal Invest* 1993: 15-20
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 109-114
- Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn* 2004; 24: 1049-1059. Langman J. *Medizinische Embryologie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1980
- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandao O. Anomalous fetal venous return associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 209-213
- Meise C, Germer U, Gembruch U. Arterial Doppler ultrasound in 115 second- and third-trimester fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 398-402
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 265-268
- Namekawa K, Kasai C, Tsukamoto M, Koyano A. Imaging of blood flow using autocorrelation. *Ultrasound Med Biol* 1982; 8: 138
- Oepkes D, Vandenbussche FP, Van Bel F, Kanhai HH. Fetal ductus venosus blood flow velocities before and after transfusion in red-cell alloimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 237-241
- Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ. Doppler studies of vena cava flows in human fetuses. Insights into normal and abnormal cardiac physiology. *Circulation* 1990; 81: 498-505
- Reed KL, Chaffin DG, Anderson CF. Umbilical venous Doppler velocity pulsations and inferior vena cava pressure elevations in fetal lambs. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 617-620
- Reed KL, Chaffin DG, Anderson CF, Newman AT. Umbilical venous velocity pulsations are related to atrial contraction pressure waveforms in fetal lambs. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 953-956
- Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for age fetuses. *Early Hum. Dev* 1994; 39:15-26
- Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 401-410

- Roberson DA, Silverman NH. Ebstein's anomaly: echocardiographic and clinical features in the fetus and neonate. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1300-1307
- Rosenthal GL. Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *Am J Epidemiol* 1995; 143: 505-513
- Rudolph AM. Congenital diseases of the heart. Futura, New York 2001
- Schmaltz AA. Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In: Niessen KH, Hrsg., Pädiatrie. Stuttgart- New York: Georg Thieme Verlag, 1999
- Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 ½ year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 220-225
- Smrcek JM, Krapp M, Axt-Flidner R, Kohl T, Geipel A, Diedrich K, Gembruch U, Berg C. Atypical ductus venosus blood flow pattern in fetuses with severe tricuspid valve regurgitation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:180-182

8. ANHANG

8.1 Abkürzungsverzeichnis

A	Blutflussgeschwindigkeit während der Vorhofkontraktion (Atrial contraction)
ACM	Arteria cerebri media
AV-Klappeninsuffizienzen	Atrioventrikulärer Klappeninsuffizienzen
AAo	aszendierende Aorta
D	Blutflussgeschwindigkeit während der Diastole
DA	Ductus arteriosus Botalli
DORV	Double Outlet Right Ventricle = Ursprung der beiden großen Arterien aus dem rechten Ventrikel
DV	Ductus venosus
DV-PVIV	Peak Velocity Index for Veins des Ductus venosus
D-Welle	Flussmuster während der Diastole
Ebstein	Ebstein-Anomalie
IUGR	Intrauterine Growth Retardation \equiv Intrauterine Wachstumsretardierung
IVS	intaktes Ventrikelseptum
LA	linker Vorhof
LPA	linke Pulmonalarterie
LV	linker Ventrikel
MAPCA's	Major Aortopulmonary Collateral Arteries
n.s.	nicht signifikant
P	Irrtumswahrscheinlichkeit
PA	Pulmonalarterie
PIV	Pulsatility Index for Veins \equiv Pulsatilitätsindex für Venen
PRF	Pulse Repetition Frequency \equiv Pulswiederholungsfrequenz
PS	Pulmonalstenose
PV	Pulmonalvene
PVIV	Peak Velocity Index for Veins
RA	rechter Vorhof
RPA	rechte Pulmonalarterie
RV	rechter Ventrikel
S	Blutflussgeschwindigkeit während der Systole
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
S-Welle	Flussmuster während der Systole
TA	Trikuspidalatresie
Tamx	Time-averaged maximum velocity
TOF	Fallot'sche Tetralogie
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VSD	Ventrikelseptumdefekt

8.2 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Ulrich Gembruch, Direktor der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin der Universitätsfrauenklinik Bonn für seine Unterstützung während der Erstellung der gesamten Arbeit.

Für die Bereitstellung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung und die Bereitschaft, seine Zeit in die Fertigstellung der Dissertation zu investieren, danke ich Herrn Privatdozent Dr. med. Christoph Berg, Abteilung für Pränatale Medizin und Geburtshilfe, Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn ganz herzlich.

In tiefster Verbundenheit danke ich außerdem meiner gesamten Familie für ihre vielfältige Unterstützung, stetige Motivation, anregende Kritik und liebevolle Ermunterung ganz besonders.

8.3 Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name:	Cathrin Barbara Kremer
Geburtsdatum /-ort:	
Familienstand:	
Nationalität:	
Konfession:	
Eltern:	
Geschwister:	

Schul Ausbildung

Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

Okt. 1993	Beginn Studium der Humanmedizin an der Rheinisch Westfälisch Technischen Hochschule Aachen
Sept. 1995	Ärztliche Vorprüfung
Sept. 1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

April - Aug. 1999	Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Aachen (Univ-Prof. Dr. med. h. c. V. Schumpelick)
Aug. –Dez. 1999	Pädiatrische Klinik, Universitätsklinikum Aachen (Univ-Prof. Dr. med. G. Heimann)
Dez. 1999 - April 2000	Medizinische Kliniken I-IV, Universitätsklinikum Aachen (Univ-Prof. Dr. med. S. Matern)
Mai 2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

AiP

Sept. 2000 – März 2002	Itertalklinik Aachen, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Dr. med. C. M. Kösters, Prof. Dr. med. O. Bauer†, Dr. med. K. M. Grunwald)
------------------------	--

Beruflicher Werdegang

März 2002 bis Dez. 2002	Itertalklinik Aachen, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Dr. med. C. M. Kösters, Prof. Dr. med. O. Bauer†, Dr. med. K. M. Grunwald)
seit Febr. 2003	Evangelisches Krankenhaus Lütgendortmund Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Dr. med. H.-G. Rosenboom)